

Untersuchungen zur Bedeutung des adrenergen Systems
beim glycerin- induzierten akuten Nierenversagen
der Ratte und zur Bedeutung prae- renal-
Faktoren beim menschlichen akuten Nierenversagen

von

Dr. Detlef Seybold

Erlangen 1979

1979 № 74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der IV. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Professor Dr. U. Gessler

Untersuchungen zur Bedeutung des adrenergen Systems beim glycerin- induzierten akuten Nierenversagen der Ratte und zur Bedeutung prae- renal- Faktoren beim menschlichen akuten Nierenversagen

als

Habilitationsschrift
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dr. Detlef Seybold

Erlangen 1979



Tag der Habilitation: 8. 2. 1979

Inhaltsverzeichnis

Seite

A Einleitung und Fragestellung 3 - 16

B Methodik

1. Tierexperimentelle Untersuchungen 17 - 36

a) Untersuchungsablauf

b) Untersuchte Substanzen

c) Versuchsgruppen

2. Klinische Untersuchungen 37 - 45

a) Krankengut

b) Allgemeine Therapie des akuten Nierenversagens

c) Therapeutisches Vorgehen bei Hypovolämie

d) Therapeutisches Vorgehen bei Überwässerung und cardialen Komplikationen

3. Statistik 45

C Ergebnisse

1. Tierexperimentelle Untersuchungen

1. Verlauf des glycerol-induzierten Nierenversagens der Ratte 46 - 64

2. Einfluß einer Volumensubstitution auf das glycerol-induzierte akute Nierenversagen der Ratte 64 - 70

3. Einfluß einer alpha-adrenergen Blockade auf den Verlauf des glycerol-induzierten akuten Nierenversagens der Ratte 71 - 84

a) Phentolamin

b) Phenoxybenzamin

c) Phentolamin + Saralasin

d) Phentolamin + Propranolol

e) Phentolamin und Volumensubstitution

4. Einfluß einer beta-adrenergen Blockade auf den Verlauf des glycerol-induzierten akuten Nierenversagens der Ratte.	84 - 100
a) Propranolol	
b) Pindolol	
c) Metoprolol	
d) Metoprolol + Volumensubstitution	
5. Einfluß von Dopamin auf den Verlauf des glycerol-induzierten akuten Nierenversagens der Ratte	100 - 102
6. Tabellen 2 - 30	103 - 131
II. <u>Klinische Untersuchungen</u>	132 - 142
1. Volumensubstitution beim akuten Nierenversagen mit Hypovolämie	
2. Einfluß von Dopamin auf die Nierenfunktion und Haemodynamik beim akuten Nierenversagen.	
3. Prognose des akuten Nierenversagens	
4. Tabellen 31 - 37	143 - 148
D Diskussion	149 - 178
E Zusammenfassung	179 - 183
F Literaturverzeichnis	184 - 211

Einleitung

Die Pathogenese des akuten Nierenversagens (ANV) ist trotz intensiver Untersuchungen noch nicht geklärt. Als Ursache der verminderten Nierenfunktion werden drei wesentliche Mechanismen diskutiert.

1. Die tubuläre Obstruktion durch Zylinder,
2. die unselektive Rückdiffusion des Filtrates
durch den geschädigten Tubulusapparat bei erhaltener glomerulärer Filtration und
3. die Verminderung der glomerulären Filtration.

Die tubuläre Obstruktion (209, 218) und die Rückdiffusion (17, 210) sind bei verschiedenen experimentellen Modellen des ANV in unterschiedlichem Ausmaß nachzuweisen. Die Abnahme der glomerulären Filtration wird aber als wichtigster pathogenetischer Faktor angesehen (16, 29, 33, 43, 63, 74, 110, 128, 226).

Die Verminderung der glomerulären Filtration kann grundsätzlich durch präglomeruläre Vasokonstriktion, durch postglomeruläre Vasodilatation, durch Abnahme der Filtrationsfläche oder Änderung der Permeabilität der glomerulären Basalmembran erklärt werden.

Eine Vasokonstriktion des Vas afferens vermindert den renalen Blutfluß und den glomerulären Filtrationsdruck. Eine Abnahme der Nierendurchblutung ist für das circulatorische Nierenversagen beim Menschen (88, 177, 178, 231) und bei experimentellen Nierenversagen, die mit einem Schocksyndrom in der Entwicklungsphase verbunden sind, beschrieben (11, 43, 92, 108, 114, 186). Jenseits der Schockphase ist jedoch wie beim ischaemischen Nierenversagen und dem toxisch induzierten Nierenversagen nach Quecksilber oder Uranyl-nitrat die Nierendurchblutung wenig verändert trotz Sistierens der glomerulären Filtration (45, 51, 63, 91, 208, 213).

Während bei vermindertem renalem Blutfluß die Filtrationseinschränkung allein mit der praeglomerulären Vasokonstriktion erklärt werden kann, muß bei erhaltener Nierendurchblutung, soweit keine tubuläre Obstruktion oder Minderung der glomerulären Membranpermeabilität vorliegt, eine gleichzeitige zusätzliche postglomeruläre Vasodilatation angenommen werden.

Als Ursache der praeglomerulären Vasokonstriktion werden verschiedene Mechanismen diskutiert.

1. Renin-Angiotensin-System

Die praeglomeruläre Vasokonstriktion und der Filtrat-abfall lassen sich mit dem von Thureau beschriebenen tubulo-glomerulären Rückkoppelungsmechanismus erklären (227). Es scheint damit möglich, trotz der verschiedenen Ätiologie des akuten Nierenversagens dieses auf einen einheitlichen Mechanismus zurückzuführen (33, 127, 224, 226).

Als Signal für die Renin-Freisetzung im juxtaglomerulären Apparat wurde die fröhdistale Natrium -und Chloridkonzentration gefunden. Eine hypoxische oder toxische Tubulusschädigung vermindert die resorptive Kapazität des Tubulus und führt zu einer Zunahme der fröhdistalen Natrium -und Chloridkonzentration. Dies bedingt eine gesteigerte Renin-Freisetzung am juxta-glomerulären Apparat. Über daraufhin vermehrte Angiotensin II-Bildung wird das Vas afferens des zugehörigen Glomerulums konstringiert (225).

Der Filtrat-abfall des akuten Nierenversagens wäre somit ein natriumkonservierender Mechanismus, ohne den die Tubulusschädigung rasch zu lebensbedrohlicher Natrium-chloridverarmung führen würde.

Das Renin-System ist intensiv auf eine mögliche pathogenetische Bedeutung für das akute Nierenversagen untersucht worden. Für und gegen eine pathogenetische Bedeutung sprechen verschiedene Befunde.

Renin ist sowohl beim Menschen (132 , 149, 161), als auch beim tierexperimentellem akuten Nierenversagen (21,36,41, 47, 56, 85, 129, 163, 173, 229, 239) in der Anfangsphase im Plasma erhöht. Allerdings kehren die peripheren Reninkonzentrationen auch bei fortbestehender Oligurie zur Norm zurück (22). Natrium- und Volumenmangel und die damit verbundene gesteigerte Renin-Freisetzung stellen oft eine Voraussetzung für das Entstehen eines akuten Nierenversagens dar. Dagegen ist eine chronische Kochsalzbelastung, die zur Abnahme des renalen Renin-Gehaltes führt, eine protektive Maßnahme gegen die Entwicklung einer Reninsuffizienz bei vielen experimentellen Formen des akuten Nierenversagens außer dem postischämischen Nierenversagen (55, 132, 185, 222, 243). Allerdings wird von Thiel bezweifelt, daß dabei das Renin-Angiotensin-System von Bedeutung ist. Er postuliert, daß die protektive Wirkung allein durch die Induktion eines hohen Harnflusses erzielt wird (222).

Das glycerol-induzierte Nierenversagen ist mit aktiver Immunisierung gegen Renin nicht zu beeinflussen (65, 157).

Mit passiver Immunisierung konnte ebenso wie durch Gabe von Angiotensin II-Antagonisten nur in Verbindung mit einer Volumensubstitution in der Frühphase ein geringerer Anstieg der Retentionswerte erzielt werden (21, 22, 84, 157). Die alleinige Gabe von Angiotensin II-Antagonisten oder passiver Übertragung von Angiotensin II-Antikörpern war wirkungslos (19, 98, 107, 169). Diese Befunde sprechen aber nicht gegen eine pathogenetische Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems, wenn man annimmt, daß das Verhalten des peripheren Systems in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens nicht entscheidend ist. Im juxtaglomerulären Apparat sind alle Bestandteile des Renin-Angiotensin-Systems vorhanden (137, 225). Es ist möglich, daß mit der Übertragung von Antikörpern gegen Renin und Zufuhr von Angiotensin-Antagonisten das intrarenale Renin-Angiotensin-System nicht erreicht wird.

2. Prostaglandin

Es ist wiederholt auf eine mögliche Beteiligung des Prostaglandin-Systems an der Pathogenese des akuten Nierenversagens hingewiesen worden (46, 100, 130, 141, 159). Prostaglandine haben vasodilatorische Wirkung und steigern die Nierendurchblutung (3, 105, 119). Bezüglich der Beeinflussung der renalen Haemodynamik besteht ein Antagonismus zum Renin. Nach einer Theorie

von Oken (151) könnten Prostaglandine mit dem Tubulusharn vom Nierenmark zur Nierenrinde gelangen und hier gemeinsam mit dem Renin-Angiotensin-System den Tonus der afferenten Arteriole regulieren. Beim akuten Nierenversagen gelangen dann wenige oder keine Prostaglandine zur Rinde, wobei die vasokonstriktorischen Einflüsse, z.B. des Angiotensin II, verstärkt wirken müssten.

Die tierexperimentellen Untersuchungen hierzu sind noch widersprüchlich. Durch Prostaglandin E konnte bei Anurie der renale Blutfluß zwar gesteigert werden, ohne daß es zu einer Filtratzunahme kam (130, 141). Gleichzeitige Gabe von Prostaglandin A₁ in der Schädigungsphase des akuten Nierenversagens hatte keine sichere Beeinflussung des weiteren Verlaufes gezeigt (46). Andererseits wurde nach Prostaglandinsynthesehemmern eine Zunahme der Schwere des akuten Nierenversagens beobachtet (230). Auf die Bedeutung eines medullären humoralen Faktors, der mit Prostaglandin identisch sein könnte, deuten Untersuchungen von Held hin (82). Nach autologer Transplantation von Nierenmark wurde ein Ausbleiben bzw. eine Verminderung der Schwere des postischämischen Nierenversagens beobachtet.

3. Antidiuretisches Hormon (ADH)

Beim haemorrhagischen Schock und beim glycerol-induzierten akuten Nierenversagen ist Vasopressin für die renale und systemische Vasokonstriktion von Bedeutung (47, 60, 62, 85, 100, 135, 136, 140). Niedrige Vasopressin-Konzentrationen bewirken eine Umverteilung der Durchblutung, wobei die mesenterielle Durchblutung abnimmt, der renale Blutfluß aber erhalten bleibt. Bei hohen Vasopressin-Konzentrationen wird auch an der Niere der intrarenale Gefäßwiderstand erhöht (188).

Gegen die pathogenetische Bedeutung des ADH an der Entwicklung des Nierenversagens nach Glycerin ist angeführt worden, daß auch Tiere mit zentralem Diabetes insipidus nach Glycerin-Injektion ein schweres Nierenversagen entwickeln (244). Bei Diabetes insipidus-Tieren kann die Ursache des akuten Nierenversagens aber in einer stärkeren Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems begründet sein (79).

4. Adrenerges System

In der Entwicklungsphase des Nierenversagens mit initialem Schock kann das adrenerge System eine Rolle spielen. Mit Noradrenalin-Infusion in eine Nierenarterie lässt sich ein einseitiges akutes Nierenversagen auslösen (124). Das akute Nierenversagen nach Methaemoglobin-Injektion ließ sich durch gleichzeitige alpha-adrenerge Blockade mit Dibenzylamine während der Induktionsphase verhindern (182). Dagegen vermindert eine alpha-adrenerge Blockade beim haemorrhagischen Schock die glomeruläre Filtration durch arterielle Drucksenkung, auch wenn der renale Gefäßwiderstand abnimmt (13, 125, 134). Die Bedeutung der alpha-adrenergen Stimulation dürfte auf die initiale Schockphase des akuten Nierenversagens beschränkt sein. Die Anurie des akuten Nierenversagens jenseits der Schädigungsphase ist durch Alpha-rezeptoren-Blocker nicht zu durchbrechen (59 a, 177).

Alpha-Stimulation erhöht den renalen Widerstand, wobei eine Umverteilung der Durchblutung stattfindet und die corticale Durchblutung relativ stärker beeinträchtigt wird (39, 42, 62, 73, 89, 100, 176, 231).

Die Vasokonstriktion betrifft die prae- und post-glomeruläre Arteriole sowie die Venolen (145, 193). Eine Beta-Stimulation dagegen bewirkt eine renale Vasodilatation, wobei der Tonus der prae- und postglomerulären Arteriole vermindert wird und daher trotz der gesteigerten Nierendurchblutung die glomeruläre Filtration konstant bleibt (12, 193).

Der Tonus der Nierengefäße ist im unterschiedlichen Ausmaß von der adrenergen Stimulierung abhängig. Unter Ruhebedingungen wird der renale Widerstand wenig vom adrenergen System beeinflusst (34, 57, 89). Beim hämorrhagischen Schock und bei der Herzinsuffizienz (100) wird die alpha-adrenerge Stimulierung für die Änderung der renalen Durchblutung verantwortlich gemacht.

Das Katecholamin-System in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens kann auch dadurch eine Bedeutung erlangen, daß es modulierend auf andere intrarenale Hormonsysteme eingreift. Die beta-adrenerge Stimulation steigert die Renin-Sekretion (7, 48, 102, 120, 138, 160, 165, 175, 179, 193, 207, 216) auch unabhängig von der Beeinflussung der Haemodynamik durch eine direkte Wirkung auf die juxtaglomerulären Zellen. Auch in vitro

und bei der isolierten Niere kann die Renin-Freisetzung unter Beta-Stimulation bzw. beta-adrenerger Blockade beeinflusst werden (6, 233, 242, 245). Darüberhinaus kann durch Änderung des renalen cAMP-Gehaltes die beta-adrenerge Stimulation die renale ADH-Wirkung potenzieren (113).

Alpha-Stimulation dagegen beeinflusst die Renin-Sekretion nicht (234). Es bestehen zwischen Noradrenalin und Prostaglandin Wechselbeziehungen, die für die Regulation der renalen Durchblutung möglicherweise Bedeutung haben. Unter Noradrenalin wird Prostaglandin vermehrt gebildet, Prostaglandinsynthesehemmer verstärken die pressorische Noradrenalin-Wirkung (100, 133, 147, 148).

Von den therapeutisch verwendeten Katecholaminen hat Dopamin ein besonderes Interesse (9, 10, 58, 101, 167, 197, 198, 219, 246). Dopamin besitzt alpha- und beta-adrenerge agonistische Eigenschaften, wobei die alpha-agonistische Wirkung verstärkt im höheren Dosisbereich auftritt (134). Im niedrigen Dosisbereich wirkt Dopamin positiv inotrop am Herzen und steigert das Herzzeitvolumen (23), der renale und mesenteriale Blutfluß

nimmt zu (142, 143), wobei im Gegensatz zu Isoprenalin die Muskel- und Hautdurchblutung eher abnimmt (171, 172). Diese Dopamin-Wirkung auf die Niere ist durch Beta-Blocker nicht zu hemmen, jedoch durch Haloperidol. Daraus abgeleitet wurden spezifische Dopamin-Rezeptoren postuliert (9, 134, 236).

Adrenerges System beim glycerol-induzierten akuten Nierenversagen

Das glycerol-induzierte akute Nierenversagen erscheint von allen tierexperimentellen Modellen des akuten Nierenversagens am geeignetsten, um die pathogenetische Bedeutung der Katecholamine in der Entwicklungsphase eines circulatorischen Nierenversagens zu untersuchen. Es liegt hier ein Schockmodell vor, bei dem das Katecholaminsystem maximal stimuliert sein dürfte. Dafür spricht, daß die haemodynamischen Veränderungen mit Zunahme des peripheren Widerstandes, Abnahme des Herzzeitvolumens und Pulsverlangsamung den haemodynamischen Wirkungen einer Noradrenalin-Infusion entsprechen (92). Diese Veränderungen sind durch Vasopressin nur teilweise erklärbar, da durch ADH-Antikörper der Blutdruckanstieg nach Glycerin-Injektion nur unvollständig aufzuheben ist (87 a). Deshalb sollte die funktionelle Bedeutung der

alpha-adrenergen Stimulierung in der Entwicklungsphase des glycerol-induzierten akuten Nierenversagens geprüft werden.

Beim glycerol-induzierten akuten Nierenversagen sind in der Initialphase die Renin-Konzentrationen erhöht (11, 21, 22, 43, 53, 74, 85, 92, 229). Es ist möglich, daß dabei die adrenerge Stimulierung die Renin-Freisetzung beeinflusst. Es sollte deshalb geprüft werden, ob eine beta-adrenerge Blockade, die den durch beta-adrenerge Stimulierung bedingten Renin-Anstieg zu verhindern in der Lage ist (7, 8, 160, 166, 216, 220, 240, 217), einen Effekt auf den Verlauf des Nierenversagens ausübt. In zwei anderen tierexperimentellen Modellen des akuten Nierenversagens, dem postischämischen (59, 95) und dem quecksilberinduzierten (144), war ein Effekt der Beta-Blockade nachzuweisen, der über die Renin-Suppression erklärbar ist.

Das glycerin-induzierte akute Nierenversagen schien aufgrund der initialen haemodynamischen Veränderungen auch geeignet, zu prüfen, ob Dopamin durch direkte Beeinflussung der renalen Haemodynamik den Verlauf des circulatorischen Nierenversagens zu beeinflussen in der Lage ist.

Die intrarenalen Hormonsysteme beeinflussen sich gegenseitig in Rückkoppelungskreisen. Mit jeder pharmakologischen Beeinflussung einer Komponente dieses Systems ist mit einer Reaktion anderer Systeme grundsätzlich zu rechnen. Effekte einer Maßnahme können daher durch Effekte anderer Systeme verdeckt werden. So ist bei der alpha-adrenergen Blockade (220) oder unter Dopamin (234) mit einer Renin-Stimulierung zu rechnen, die über erhöhte Angiotensin II-Bildung eine Verbesserung der Nierendurchblutung wieder aufheben könnte. Deshalb ergab sich die Notwendigkeit, zur genauen Differenzierung verschiedene Maßnahmen miteinander zu kombinieren, wie z.B. die alpha-adrenerge Blockade mit einer Angiotensin II-Antagonisierung. Aus diesem Grunde wurde auch bei jeder medikamentösen Beeinflussung zusätzlich geprüft, ob sich durch Kombination mit einer Volumenzufuhr und dadurch bedingter Supprimierung der vasopressorischen Mechanismen substanz-eigene Effekte deutlicher darstellen.

Fragestellung:

1. a) Bei tierexperimentellen Untersuchungen des glycerol-induzierten akuten Nierenversagens der Ratte soll geprüft werden, ob unter alpha- und beta-adrenerger Blockade die allgemeine Vasokonstriktion, wie sie

sich aus Blutdruck und Pulsverlauf erkennen lässt, zu beeinflussen ist und wie sich darunter die Nierenfunktion verhält.

- b) Es soll der zusätzliche Effekt einer volumenwirksamen Infusion während der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens geprüft werden mit der speziellen Frage, ob substanzeigene Einflüsse auf die Nierenfunktion bei Verminderung prae-renaler Beeinträchtigung stärker ausgeprägt sind.
2. Es soll geprüft werden, ob eine spezifisch renale Wirkung von Dopamin den Verlauf des Nierenversagens beeinflusst.
3. Bei klinischen Untersuchungen soll die Möglichkeit der Beeinflussung des Nierenversagens durch Dopamin untersucht werden. Insbesondere, ob sich beim entwickelnden akuten Nierenversagen eine Indikation zum Einsatz dieser Substanz unabhängig von der Behandlung einer Herzinsuffizienz oder eines Kreislaufschockes ergibt.
4. Es soll anhand der klinischen Symptomatik eine Differenzierung zwischen prae-renalem und renalem Nierenversagen erfolgen. Es soll untersucht werden, in welcher Häufigkeit und in welchem Ausmaße das renale Nierenversagen durch prae-renale Faktoren aggraviert wird.

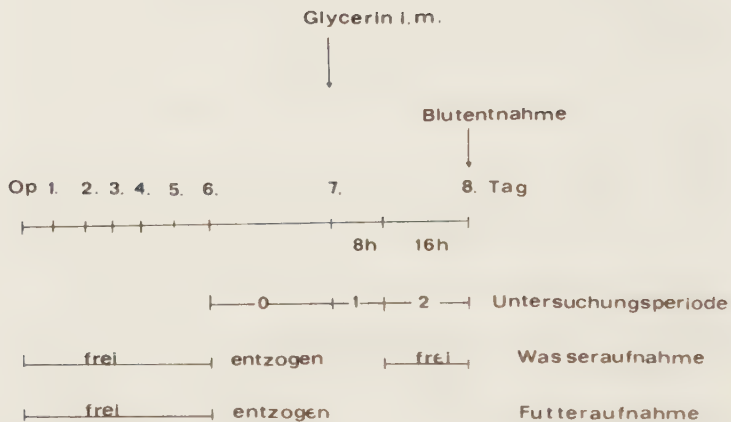
Methodik

Tierexperimentelle Untersuchungen.

Die Untersuchungen wurden an wachen, männlichen Sprague-Dawley-Ratten (SIV 50 , Fa. Ivanovas, Kisslegg) vorgenommen. Es kamen folgende Protokolle zur Anwendung:

Protokoll A

Das Schema des Untersuchungsablaufes ist in Abb. 1 dargestellt. In Aethernarkose wurde ein Polyäthylen-Katheter (PE 10) in die Vena femoralis rechts eingeführt, ein daran angeschweißter PE 50 - Katheter wurde aus dem Nacken ausgeleitet, mit einer isotonen Kochsalzlösung, die 50 E/ml Heparin enthielt, instilliert und verknotet. Die Tiere wurden für 6 Tage im Einzelkäfig gehalten. Zugang zu Futter (Altromin Standard, Eiweiß-Gehalt 19 %, Kochsalz-Gehalt 2 g/kg) und Trinkwasser (Leitungswasser, Natrium-Gehalt 0 - 1 mval/l) waren frei. Täglich wurde Futter- und Trinkwasseraufnahme sowie das Gewicht der Tiere bestimmt. Das Gewicht am Operationstag betrug 176 - 205 g. Tiere, die weniger als 20 g bis zum 6.postoperativen Tag zugenommen hatten, wurden nicht weiter untersucht.



Protokoll A

Abb. 1

Schema des Untersuchungsablaufes nach Protokoll A.

Am 6. postoperativen Tag wurden die Tiere in einen Stoffwechselkäfig (Modell Altromin) gesetzt.

Nach anschließendem 24-stündigem Futter- und Wasserentzug wurde in leichter Aethernarkose 10 ml/kg Körpergewicht (Gewicht vor Dehydrierung) einer 1:1-Lösung von Glycerin in destilliertem Wasser (g/g) in die Muskulatur beider Hinterpfoten zu gleichen Teilen injiziert. Bei Gruppen ohne Glycerin-Injektion wurden 10 ml isotoner Kochsalzlösung pro Kilogramm Körpergewicht i.m. gespritzt. Die Tiere verblieben im Stoffwechselkäfig für weitere 24 Stunden. Dabei wurde während der gesamten Zeit Futter entzogen, Trinkwasser war von der 8. - 24. Stunde nach Glacerin-Injektion frei zugänglich.

Die Versuche wurden 24 Stunden nach Glycerin-Injektion mit der Entnahme von Blut aus der Vena cava in leichter Aethernarkose beendet. Der Urin wurde in drei Sammelperioden aufgefangen:

- | | |
|-----------|---|
| Periode 0 | Dehydrierungsperiode, 24 Stunden vor der Glycerin-Injektion |
| Periode 1 | 0 - 8 Stunden nach Glycerin-Injektion |
| Periode 2 | 8 - 24 Stunden nach Glycerin-Injektion. |

Die Tiere wurden zu Beginn und am Ende jeder Periode gewogen.

Bestimmt wurden in Serum und Urin

1. Kreatinin (Methode nach Jaffe, modifiziert nach Popper, Biochemikatestkombination Fa. Boehringer-Mannheim GmbH.)
2. Harnstoff (Ureasemethode nach Berthelot , Biochemikatestkombination Fa.Boehringer-Mannheim-GmbH.)
3. Natrium und Kalium flammenphotometrisch (Kline flame, Fa. Beckmann).
4. Osmolalität (Kyroskopisch mittels Halbmikro-osmometer Fa. Knauer).

Zusätzlich wurden Nierengewicht und Haematokrit bestimmt.

Protokoll B

Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden mit einem Gewicht zwischen 200 und 240 g in einen Stoffwechselkäfig gesetzt und während 24 Stunden Futter und Trinkwasser entzogen. In Aethernarkose wurde anschließend die Arteria und Vena femoralis rechts mit einem PE 10 - Katheter kanüliert, der arterielle Katheter wurde bis 1 cm unterhalb der Nierenarterie in die abdominelle Aorta vorgeführt. Beide Katheter wurden über einen angeschweißten PE 50-Katheter aus dem Nacken ausgeleitet.

Am Ende der Operation Injektion von 10 ml/kg Körpergewicht 50 % Glycerin in destilliertem Wasser bzw. 10 ml/kg Körpergewicht isotoner Kochsalzlösung in die Muskulatur der Oberschenkel beider Hinterpfoten. Die Versuche wurden 8 Stunden nach Glycerin-Injektion mit einer Blutentnahme aus der Vena cava in Aethernarkose beendet. Das Harnvolumen wurde über die gesamten 8 Stunden zwischen Glycerin-Injektion und Versuchsende gemessen. Bestimmt wurden in Serum und Urin die Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium sowie die Osmolalität und der Haematokrit.

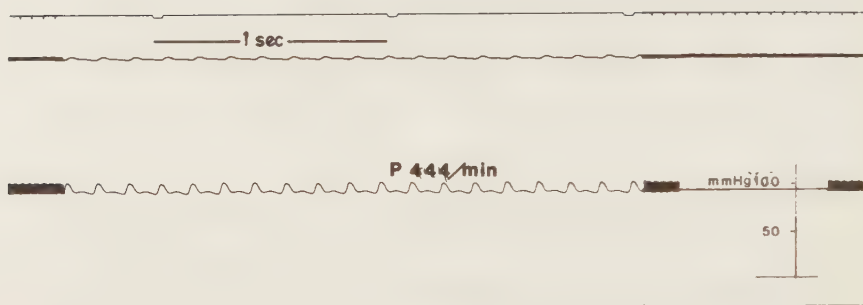


Abb. 2

Originalregistrierung einer Pulskurve, aus der die Pulsfrequenz ermittelt wurde.

Der arterielle Druck wurde kontinuierlich registriert mittels elektromagnetischen Druckwandlers (Stattham), eines Verstärkers und einer Registrierung der Fa. Hellige (Schreibbreite 90 mm). Über den arteriellen Katheter wurden dabei gleichzeitig 0,12 ml/h isotoner Kochsalzlösung zur Offenhaltung der Katheter infundiert. Die Pulsfrequenz wurde aus der Pulskurve bei 100 mm/sec Schreibgeschwindigkeit aus dem Abstand der Pulsgipfel errechnet (Abb. 2).

Die Pulsfrequenz wurde für den Zeitpunkt 0, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1 , $1\frac{1}{2}$, 2 , $2\frac{1}{2}$, 3 , $3\frac{1}{2}$, 4 , 5 , 6 , 7 und 8 Stunden nach Glycerin-Injektion bestimmt.

Protokoll C

Das Vorgehen entsprach mit folgenden Änderungen dem Protokoll A.

Die Katheter wurden 14 Tage vor Glycerin-Injektion gelegt, zusätzlich wurde neben dem venösen Katheter ein Katheter in die Arteria femoralis eingeführt. Tiere, die weniger als 30 g bis zum 13. postoperativen Tage zugenommen hatten, wurden nicht weiter untersucht. Am 13. Tag nach der Operation wurde den Tieren in einem Stoffwechselkäfig 24 Stunden Trinkwasser und Futter entzogen (Periode 0). Während der Periode 1 wurde zusätzlich der arterielle Druck gemessen.

Protokoll D

Nach 24-stündigem Wasser- und Futterentzug wurden die Arteria und Vena femoralis bzw. in einer zweiten Gruppe nur die Vena femoralis unterbunden. Die Versuche wurden in Äthernarkose durch Blutentnahme aus der Vena cava 2 Stunden nach Injektion von 10 ml/kg 50% Glycerin in destilliertem Wasser in die Oberschenkelmuskulatur bei der Hinterpfoten beendet. Bestimmt wurde die Serum-Osmolalität und der Haematokrit.

Protokoll E

Nach 24-stündigem Wasser- und Futterentzug wurden nach Ligatur der Vena femoralis 10 ml/kg 50 % Glycerin in destilliertem Wasser in die Oberschenkel beider Hinterpfoten injiziert. Futter wurde während des gesamten Untersuchungszeitraumes entzogen. Wasser war von der 8. - 24. Stunde nach Glycerin-Injektion frei. Die Untersuchungen wurden durch Blutentnahme aus der Vena cava in leichter Aethernarkose beendet. Die Blutentnahme erfolgte bei 10 Tieren vor der Dehydrierung, bei je 10 Tieren vor, 1/2, 1, 2, 4, 8 und 24 Stunden nach Glycerin-Injektion. Bestimmung wurden im Serum die Osmolalität und die Harnstoff-Konzentration. Außerdem bestimmt wurden Haematokrit, Gesamt-Haemoglobin-Konzentration und die Erythrocyten-Zahl.

Untersucht wurden folgende Substanzen:

1. Volumensubstitution mit

- a) 0,9 % NaCl - Lösung
- b) Poolserum von Ratten gleichen Stammes, welches unmittelbar vor der Infusion gewonnen wurde.
- c) Hydroxyäthylstärke ; hochmolekular (Molekulargewicht 450.000), 6 % Plasmasteril Fa. Fresenius.

- d) Hydroxyaethylstärke, niedermolekular
(Molekulargewicht 40.000), 6 % Expafundin^R,
Fa. Pfrimmer.
- 2. Zur alpha-adrenergen Blockade wurden verwendet:
 - a) Phentolamin (Regitin Ciba^R)
 - b) Phenoxybenzamin (Dibenzylin^R)
- 3. Eine beta-adrenerge Blockade wurde durchgeführt mit:
 - a) Propranolol (Dociton^R)
 - b) Pindolol (Visken^R)
 - c) Metoprolol (Beloc^R)
- 4. Als A II - Antagonist wurde verwendet:
Saralasin (Norwich & Co.)
- 5. Dopamin (Dopamin Nattermann).

Eine Volumensubstitution erfolgte grundsätzlich in den ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion mit einem Gesamtvolumen von 4,8 ml bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1,2 ml/h.

Infundiert wurden die Substanzen

Phentolamin

Dopamin

Saralasin

Die Infusionen begannen unmittelbar nach der Glycerin-Injektion und endeten mit der 8. Stunde danach, wobei die zu untersuchende Substanz in 0,9 % NaCl-Lösung soweit verdünnt wurde, daß die gewünschte Dosis in einem Volumen von 0,12 ml/h zu infundieren war. Alle Infusionen wurden mit Hilfe eines Unita II-Perfusors (Fa. Braun) vorgenommen unter Verwendung einer Original-perfusorspritze bzw. silikonisierter 5 ml Glasspritze (bei Saralasin-Infusion).

Folgende Substanzen wurden injiziert:

1. Propranolol
2. Pindolol
3. Metoprolol
4. Phenoxybenzamin

Die Substanzen wurden, soweit erforderlich, mit 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt, sodaß das injizierte Volumen 0,1 ml betrug. Die Injektion erfolgte als Bolusinjektion unmittelbar nach Glycerin-Injektion

und 4 Stunden später mittels einer Tuberculin-Spritze. Die Katheter wurden jeweils mit 0,3 ml 0,9 % Kochsalzlösung nachgespült (Katheterfüllvolumen 0,2 ml).

Versuchsgruppen

Bei den Untersuchungen ergaben sich folgende Untergruppierungen:

Geprüft wurde der Verlauf des Nierenversagens nach Glycerin-Injektion

I bei Gruppen ohne medikamentöse Beeinflussung

II nach einer Volumen-Substitution,

III während einer Alpha-Blockade; diese wurde kombiniert mit

1. Volumensubstitution

2. A II - Antagonisten

3. Beta-Blockade.

IV Während einer Beta-Blockade mit Beta-Blockern unterschiedlicher Eigenschaften

V während einer Infusion von Dopamin.

1. Gruppen ohne medikamentöse Beeinflussung.

Protokoll A

1. 0,9 % NaCl i.m.

Infusion von 0,12 ml/h 0,9 % NaCl-Lösung über
8 Stunden (Gesamtvolumen 0,96 ml). n = 8.

2. 0,9 % NaCl i.m.

2 mal 0,4 ml NaCl-Lösung als Bolusinjektion
n = 11

3. Glycerin i.m.

Infusion von 0,12 ml/h 0,9 % NaCl-Lösung über
8 Stunden. n = 16

Protokoll B.

4. 0,9 % NaCl i.m.

Infusion von 0,12 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 8 Std.
nach Glycerin-Injektion. n = 10.

5. Glycerin i.m.

Infusion von 0,12 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 8 Std.
nach Glycerin-Injektion. n = 12.

Protokoll C

6. Glycerin i.m.

0,12 ml/h 0,9 % NaCl-Lösung über 8 Std. nach
Glycerin-Injektion. n = 16.

Protokoll D

7. a) Unterbindung der rechten Vena femoralis.

n = 10

b) Unterbindung der rechten Vena und Arteria
femoralis.

n = 10.

Protokoll E

a - h:

Vor und nach 24-stündigem Futter- und Wasserentzug.
1/2 , 1 , 2 , 4 , 8 und 24 Stunden nach Glycerin-
Injektion.

n = 10.

II. Volumensubstitution

Protokoll A

1. Glycerin i.m.

1,2 ml/h 0,9% NaCl während 4 Stunden nach Glycerin-injektion (Gesamtvolumen 4,8 ml). n = 12.

2. Glycerin i.m.

1,2 ml/h gepooltes Rattenserum während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion. n = 12.

3. Glycerin i.m.

1,2 ml/h Infusion von hochmolekularer HAS während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion { n = 10.

4. Glycerin i.m.

1,2 ml/h niedermolekularer HÄS während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion.

5. Glycerin i.m.

Gruppe II 1 - 4, jedoch Blutentnahme nach der 4. Stunde. n je 5.

III. Untersuchungen mit Alpha-Blockern.

Versuche nach Protokoll A.

1. Glycerin i.m.

Phentolamin i.v. 5 ug/kg/min. n = 12

2. Glycerin i.m.

Phentolamin i.v. 5 ug/kg/min während 8 Stunden +
1,2 ml/h Rattenserum während 4 Stunden nach
Glycerin-Injektion. n = 12.

Versuche nach Protokoll B.

3. Glycerin i.m.

5 ug/kg/min Phentolamin i.v.. n = 10.

4. Glycerin i.m.

Phenoxybenzamin 2 x 250 ug/kg i.v.. n = 10.

5. Glycerin i.m.

Phentolamin i.v. 5 ug/kg/min + 10 ug/kg/min Saralasin.
n = 6.

6. Glycerin i.m.

Phentolamin 5 ug/kg/min + Propranolol 2 x 500 ug/kg.
n = 6.

IV. Untersuchungen mit Beta-Blockern.

a) Propranolol

Versuche nach Protokoll A

1. NaCl i.m.

2 x 250 ug/kg Propranolol. n = 10

2. Glycerin i.m.

2 x 125 ug/kg Propranolol. n = 15

3. Glycerin i.m.

2 x 250 ug/kg Propranolol. n = 14

4. Glycerin i.m.

2 x 500 ug/kg Propranolol. n = 10

5. Glycerin i.m.

2 x 500 ug/kg Propranolol + 1,2 ml/h Rattenserum
während 4 Stunden. (Gesamtvolumen 4,8 ml). n = 10

Protokoll B

6. Glycerin i.m.

2 x 500 ug/kg Propranolol. n = 10.

b) Untersuchungen mit Pindolol

Protokoll A

1. NaCl i.m.

2 x 50 ug/kg Pindolol. n = 11

2. Glycerin i.m.

2 x 25 ug/kg Pindolol. n = 18

3. Glycerin i.m.

2 x 50 ug/kg Pindolol. n = 12

4. Glycerin i.m.

2 x 100 ug/kg Pindolol. n = 10

Protokoll B

5. Glycerin i.m.

2 x 100 ug/kg Pindolol. n = 10.

c) Versuche mit Metoprolol

Protokoll A

1. NaCl i.m.
2 x 500 ug/kg Metoprolol. n = 10.
2. Glycerin i.m.
2 x 250 ug/kg Metoprolol. n = 12.
3. Glycerin i.m.
2 x 500 ug/kg Metoprolol. n = 12.
4. Glycerin i.m.
2 x 1000 ug/kg Metoprolol. n = 12.
5. Glycerin i.m.
2 x 500 ug/kg Metoprolol + 1,2 ml/h isotoner
NaCl während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion.
n = 12.
6. Glycerin i.m.
2 x 500 ug/kg Metoprolol + 1,2 ml/h Rattenpoolserum
während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion.
n = 12.

Protokoll B

7. Glycerin i.m.

2 x 500 ug/kg Metoprolol. n = 10.

V. Versuche mit Dopamin

Protokoll A

1. Glycerin i.m.

0,8 ug/kg/min Dopamin. n = 12.

2. Glycerin i.m.

1,6 ug/kg/min Dopamin. n = 12

3. Glycerin i.m.

3,2 ug/kg/min Dopamin . n = 12

4. Glycerin i.m.-

0,8 ug/kg/min Dopamin + 4,8 ml Rattenpoolserum
während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion.

n = 12.

Protokoll B

5. Glycerin i.m.

0,8 ug/kg/min Dopamin . n = 16.

Klinische Untersuchungen

Methodik

Im Zeitraum von August 1975 bis November 1976 wurden 125 Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg untersucht.

Die Diagnose akutes Nierenversagen ergab sich aus dem Symptom einer rasch sich innerhalb weniger Tage entwickelnden Niereninsuffizienz mit einem Anstieg der Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff-Konzentration bei vorausbestehender normaler Nierenfunktion und den fehlenden Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz. Kein gefordertes Symptom war eine Oligo-Anurie (Harnmenge unter 400 ml/die).

Tabelle 1 gibt Auskunft über die Aetiologie des akuten Nierenversagens bei diesen 125 Patienten. Es überwiegen die circulatorischen Nierenversagen bei internistischer Grunderkrankung wie Sepsis und Pankreatitis neben postoperativen und posttraumatischen akuten Nierenversagen.

Tab. 1

Aetiologie des akuten Nierenversagens bei 125 Patienten, die in der Zeit von August 1975 bis November 1976 auf der Intensivstation der 4. Medizinischen Klinik Nürnberg behandelt wurden.

1. Akutes Nierenversagen aus tubulärer Ursache	
a) circulatorisches Nierenversagen	
internistische Grunderkrankung	45,6 %
postoperativ	29,6 %
posttraumatisch	8,0 %
geburtshilflich - gynäkologisch	7,2 %
b) nephrotoxisches Nierenversagen	<u>3,2 %</u>
	93,6 %
2. Primäre Nierenerkrankung	0,8 %
3. Postrenales Nierenversagen	5,6 %

Das therapeutische Vorgehen bei den 117 Patienten mit einem akuten tubulären Nierenversagen aus renaler Ursache wurde nach dem zentralen Venendruck (ZVD) festgelegt.

Es ergaben sich daraus folgende Behandlungsgruppen.

1. Bei einem ZVD unter 6 cm H₂O wurde eine Volumensubstitution mit 3 % NaCl-Lösung angestrebt, sofern klinisch und röntgenologisch keine Zeichen von Überwässerung oder cardiopulmonalen Komplikationen vorlagen (n = 20).
2. Bei einem ZVD über 6 cm H₂O und/oder Zeichen der Überwässerung oder Zeichen einer respiratorischen oder cardialen Insuffizienz wurde der Effekt einer Dopamininfusion geprüft.

- a) 20 Patienten mit respiratorischer oder
cardialer Insuffizienz (Schocklunge, Pneumonie ,
Linksherzinsuffizienz u.a.), bei denen ein ZVD
unter 6 cm H₂O vorlag.
- b) 30 Patienten mit einem erhöhten ZVD über 6 cm H₂O
mit oder ohne cardiopulmonalen Insuffizienzzeichen.

3. Bei den übrigen Patienten wurde sofort mit der Dialyse
begonnen, da eine absolute Dialyseindikation bereits bei
der Aufnahme vorlag.

- a) 23 Patienten mit einem ZVD unter 6 cm H₂O
- b) 24 Patienten mit einem ZVD über 6 cm H₂O.

Die Dialyseindikation wurde einheitlich bei allen Patienten
gestellt. Als absolute Indikation galt

Hyperkaliämie über 7,0 mval/l

Überwässerung mit drohendem oder manifestem Lungenödem
manifeste oder drohende Uraemie bei einem Serum-Harnstoff
zwischen 200 und 300 mg%. Bei anhaltender

Oligurie wurde auch frühzeitig (prophylaktisch) bei niederen Harnstoff-Werten dialysiert.

Die Dialysebehandlung erfolgte in der Regel als Haemodialyse, es wurden tägliche Dialysen von 5 - 7 Stunden Dauer über einen Scribner-Shunt durchgeführt. Verwendet wurde ein Einmal-Plattendialysator (Gambro Lundia Novo, Membrandicke 13 μ). Die Dialyse wurde an Einzelgeräten mit variabler Dialysatkonzentration und regulierbarer Ultrafiltration^o vorgenommen.

Die erreichte Ultrafiltration erlaubte eine Flüssigkeitszufuhr im Rahmen der Flüssigkeitsbilanz von 1500 ml/die zur parenteralen Ernährung. Zur Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz erfolgte mehrfach am Tag die Bestimmung des ZVD und tägliche Gewichtskontrollen.

Die Ernährung erfolgte in den ersten Tagen in der Regel als parenterale Ernährung mit 50 % Glukose (+ Insulin), Aminosäuren und 20 % Lactulose.

Sobald möglich, wurde zu einer oralen Ernährung (z.T. Sondenkost) übergegangen.

Spezielles Vorgehen bei Gruppe 1

Nach einer Vorperiode von 2 - 3 Stunden wurde am Aufnahmetag über einen Zeitraum von 5 - 6 Stunden 500 - 1000 ml 3% NaCl-Lösung und soweit aus Bilanzgründen erforderlich, zusätzlich isotone Glukose-lösung infundiert. Der ZVD wurde dabei 2-stündlich gemessen, bei einem Anstieg über 6 cm H₂O wurde die Flüssigkeitszufuhr abgebrochen.

Bei liegendem Blasenverweilkatheter wurde das Harnzeitvolumen in 2 Stunden-Perioden bis 12 Stunden nach Infusionsbeginn gemessen. Am Ende jeder Sammelperiode wurde Venenblut entnommen. Im Serum und Harn wurden die Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium und die Osmolalität bestimmt. Errechnet wurde die Kreatinin-Clearance (C-Kreatinin), der Urin-Plasma-Quotient für Osmolalität (U/P-osmol) und die fraktionale Ausscheidung für Natrium ($FE-Na^+$).

$$\text{C-Kreatinin} = \frac{\text{Urin-Kreatinin-Konzentration}}{\text{Plasma-Kreatinin-Konzentration}} \cdot \text{Urinvolumen}$$

$$\text{UP-osmol} = \frac{\text{Urin-Osmolalität}}{\text{Plasma-Osmolalität}}$$

$$\text{FE-Na}^+ = \frac{\text{Urin-Natrium-Konzentration} \cdot \text{Urinvolumen}}{\text{Serum-Natrium-Konzentration} \cdot \text{C-Kreatinin}} \cdot 100$$

Errechnet wurde die Wasser- und Natriumbilanz als kumulative Bilanz während des Untersuchungszeitraumes, wobei die Bilanz aus der gemessenen Flüssigkeitszufuhr und den gemessenen Flüssigkeitsverlusten sowie den gemessenen Elektrolytverlusten errechnet wurde. Unberücksichtigt blieben insensible Flüssigkeitsverluste und Oxydationswasser.

Spezielles Vorgehen bei Gruppe 2

Die Dopamin-Infusion wurde in dieser Gruppe unabhängig vom Vorliegen einer Schocksymptomatik unmittelbar nach Klinikaufnahme vorgenommen. In der Regel erhielten die Patienten eine Dopamin-Infusion von $1,5 \mu\text{g/kg/min}$. Die Infusion wurde mit Perfusoren vorgenommen mit einem Infusionsvolumen von 3 ml/h. Bei allen Patienten wurde das Harnvolumen vor und während der Dopamin-Infusion bestimmt.

Bei 9 Patienten der Gruppe 2 b mit hohem zentralen Venendruck und den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz oder eines Kreislaufschockes wurde zusätzlich nach Einschwemmung eines Thermodilutions-Katheters nach Svan Ganz (Charrier 7, Fa. Edwards & Co.) der Pulmonalarteriendruck und das Herzzeitvolumen bestimmt.

Der Pulmonalarteriendruck wurde mit einem elektromagnetischen Druckwandler (Stattham) über eine Verstärkereinheit der Fa. Hellige registriert. Die Katheterlage wurde röntgenologisch kontrolliert. Die

Spitze des Katheters lag im Pulmonalarterienstamm. Bestimmt wurde vor und im Verlauf der Dopamin-Infusion der systolische und diastolische Pulmonalarteriendruck, fortwährend registriert wurde der Pulmonalarterienmitteldruck. Das Herzzeitvolumen wurde durch Kälteverdünnungsmethode gemessen. Die Injektion von 10 ml eisgekühlter isotoner Laevulose-Lösung erfolgte durch die 30 cm von der Katheterspitze entfernten proximalen Öffnung. Verwendet wurde der Herzzeitvolumencomputer der Fa. Edwards. Es wird jeweils für eine Bestimmung der Mittelwert aus 3 Einzelmessungen angegeben.

Während der Vorperiode von 3 Stunden Dauer wurde das Herzzeitvolumen und der Pulmonalarteriendruck bestimmt, daran schloß sich eine dreistündige Infusionsperiode an, wobei $1,5 \mu\text{g/kg/min}$ Dopamin in 3 ml isotoner Kochsalzlösung mit einem Gesamtvolumen von 3 ml/h infundiert wurden. Am Ende der Periode wurde das Herzzeitvolumen und der Pulmonalarteriendruck erneut registriert. Bei einzelnen Patienten wurde eine 2. Untersuchungsperiode mit $3 \mu\text{g/kg/min}$ Dopamin-Infusion angeschlossen. Dabei wurde am Ende der Periode erneut der Pulmonalarteriendruck

und das Herzzeitvolumen bestimmt. Während der Untersuchungszeit wurde über einen Blasenverweilkatheter das Harnvolumen in 3 Stunde-Perioden gemessen. Bestimmt wurden im Serum und Harn die Konzentrationen von Kreatinin, Natrium und die Osmolalität.

Statistik

Angegeben wurde der Mittelwert (MW) $\pm$ Standardabweichung (SD). Verschiedenheiten der Mittelwerte wurden nach dem Student-Test (t-Test) auf Signifikanz geprüft. Bei paarweise zugeordneten Werten wurde der gepaarte Student-Test angewendet.

Der Korrelationskoeffizient (r) zwischen zwei unabhängigen Größen wurde aus dem geometrischen Mittel der Richtungsfaktoren b_{xy} und b_{yx} bestimmt.

Ergebnisse

Tierexperimentelle Untersuchungen.

I. Verlauf des glycerininduzierten akuten Nieren -
versagens ohne medikamentöse Beeinflussung.

1. Verlauf des glycerolinduzierten akuten Nieren-
versagens nach Protokoll A.

a) Nierenfunktion während der Vorperiode (Periode 0).

Während der 24-stündigen Dehydrierungsperiode
(Periode 0) schieden die Tiere aller Gruppen
 $5,8 \pm 2,0$ ml/24 Std. ($= 0,25 \pm 0,08$ ml/Std.) Urin
aus. Die Urinosmolalität betrug dabei 1488 ± 200
mosmol/kg. Während dieser Zeit wurden $0,55 \pm 0,2$ mval
Natrium, $3,8 \pm 0,9$ mg Kreatinin und 285 ± 85 mg
Harnstoff ausgeschieden. Statistisch zu sicherende
Unterschiede fanden sich nicht zwischen den einzelnen
Untersuchungsgruppen.

- b) Nierenfunktion in Periode 1 und 2 nach i.m.-
Injektion von physiologischer Kochsalzlösung
(Gruppe I/1).

Eine im Anschluß an die Dehydrierungsperiode vorgenommene i.m.-Injektion von 10 ml/kg Körpergewicht isotoner Kochsalzlösung und die anschließende Infusion von 0,12 ml/Std. isotoner Kochsalzlösung bewirkte in der folgenden 8-stündigen Untersuchungsperiode (Periode 1) keine signifikante Änderung der Harnmenge gegenüber der Periode P.O ($2,5 \pm 1,3$ ml/8 Std. = $0,31 \pm 0,16$ ml/Std.). Dagegen war die Natrium-Ausscheidung mit $0,34 \pm 0,20$ mval/8 Std. und die Urinosmolalität mit 988 ± 259 mosmol/kg signifikant erniedrigt. Bei freiem Zugang zu Trinkwasser entsprach das Harnvolumen in der folgenden 16-stündigen Periode (Periode 2) mit $7,4 \pm 4,9$ ml/16 Std. (= $0,46 \pm 0,30$ ml/h) der Vorperiode (P.O), die Natrium-Ausscheidung ging auf den Wert der Dehydrierungsphase zurück ($0,26 \pm 0,09$ mval/16 Std.). Die Ausscheidung von Kreatinin und Harnstoff war in Periode 1 und 2 zusammen mit $3,1 \pm 0,5$ mg/24 Std. bzw. 275 ± 60 mg/24 Std. nicht verschieden von derjenigen in Periode 0.

c) Nierenfunktion nach i.m.-Injektion von
Glycerin (Gruppe I/3).

Nach i.m.-Injektion von Glycerin im Anschluß an die Dehydrierungsphase war weder in Periode 1 noch in Periode 2 das Harnvolumen signifikant verschieden von demjenigen der Gruppe I/1, die statt Glycerin physiologische Kochsalzlösung i.m. injiziert erhielt. Die Urinosmolalität war dagegen in Periode 1 und 2 auf 582 ± 109 bzw. 304 ± 165 mosmol/kg erniedrigt, die Natrium-Ausscheidung auf $0,02 \pm 0,02$ mval/8 Std. bzw. $0,16 \pm 0,11$ mval/16 Std. herabgesetzt. Die Harnstoffausscheidung war in Periode 1 und 2 signifikant vermindert. Die Serum-Harnstoff-Konzentration war 24 Std. nach Glycerin-Injektion auf 211 ± 55 mg gegenüber 34 ± 8 mg bei der Gruppe I/1 erhöht. Die Serum-Kreatinin-Konzentration betrug dabei $2,8 \pm 0,5$ mg% gegenüber $0,76 \pm 0,1$ mg% (Siehe Tabellen 2,3,4).

d) Verlauf des Körpergewichtes und Wasseraufnahme bei den
Gruppen I/1 und I/3.

Während der Dehydrierungsphase (Periode 0) nahmen die Tiere beider Gruppen 25 ± 3 g ab. Die Tiere, die statt Glycerin physiologische Kochsalzlösung i.m.

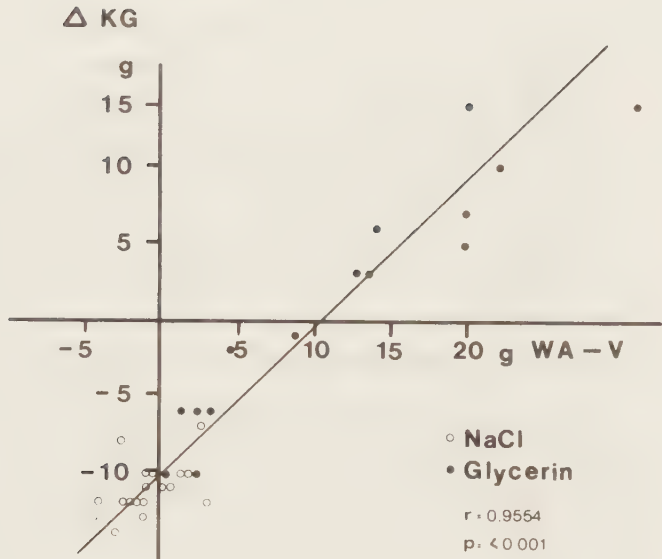


Abb. 3

Beziehung zwischen Wasserbilanz (Wasseraufnahme (WA) minus Harnvolumen (V)) zur Änderung des Körpergewichtes während 24 Std. nach i.m.-Injektion von Glycerin (schwarze Punkte) bzw. isotoner Kochsalz-Lösung (offene Kreise).

erhielten (Gruppe I/1) nahmen vom Beginn der Periode 1 zum Ende der Periode 2 $11 \pm 1,3$ g ab. Die Wasseraufnahme in Periode 2 betrug 8 ± 6 g. Bei der Gruppe I/3 blieb das Körpergewicht in Periode 1 bis zur 8. Stunde nach Glycerin-Injektion konstant. Auch in den folgenden 16 Stunden war es im Mittel unverändert (+ 0,4 g) bei breiter Streuung. Bei einer gegenüber der Gruppe I/1 signifikant höheren Wasseraufnahme von 26 ± 10 g/16 Std. nahmen die Tiere je nach Urin-Ausscheidung bis 12 g ab bzw. bis 15 g zu. Zwischen der Differenz aus Wasseraufnahme und Harnvolumen ergibt sich zur Änderung des Körpergewichtes eine lineare Korrelation (Abb. 3). Die Gewichtsänderungen im Verlauf der gesamten 24 Stunden nach Glycerin-Injektion korreliert negativ mit dem Serum-Natriumspiegel, der 24 Stunden nach Glycerin-Injektion mit 126 ± 10 mval gegenüber 142 ± 2 mval signifikant erniedrigt war gegenüber der Gruppe ohne Glycerin (Gruppe I/1, Abb. 4).

2. Verlauf von Körpergewicht, Serum-Osmolalität, Haematokrit, Serum-Harnstoff während 24 Std. nach Glycerin-Injektion (Untersuchung nach Protokoll E).

Nach der Glycerin-Injektion kam es zu einem raschen Anstieg der Serum-Osmolalität. Das Maximum lag in der 2.Stunde bei einer Serum-Osmolalität von 374 ± 19 mosmol/kg gegenüber 304 ± 8 mosmol/kg vor Glycerin-Injektion. Die Serum-Osmolalität fällt bis zur 8.Stunde wieder ab und ist nur noch wenig gegenüber dem Ausgangswert vor Glycerin-Injektion erhöht.

Parallel zur Osmolalität verändert sich der Haematokrit. Auch hier findet sich der maximale Anstieg des Haematokrits in der 2. Stunde nach Glycerin-Injektion, er steigt von $47 \pm 2,4$ vor Glycerin auf $54,5 \pm 4$ % an. 8 Stunden nach Glycerin-Injektion ist der Haematokrit auf 44 ± 3 % abgefallen, 24 Stunden nach Glycerin-Injektion ist er mit $39,4 \pm 2,5$ % signifikant niedriger als der Ausgangswert.

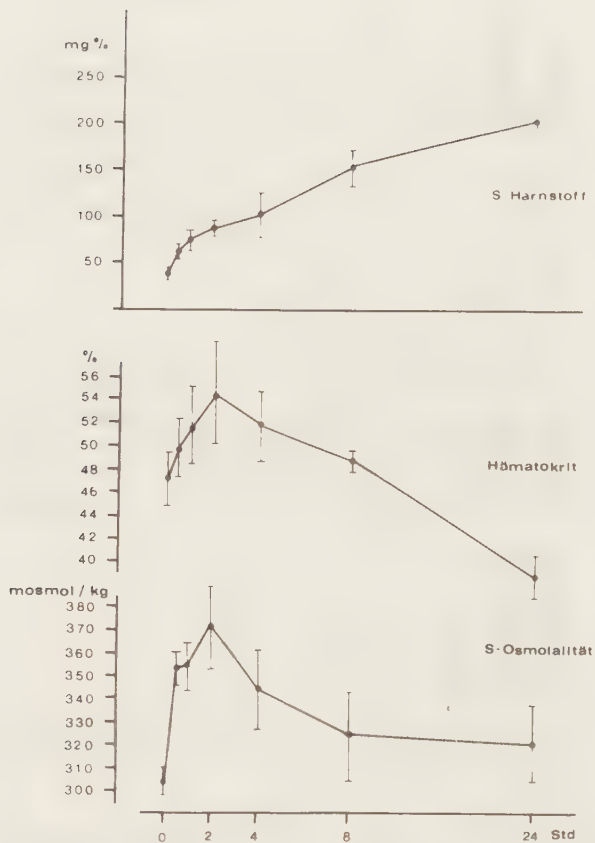


Abb. 5

Verlauf der Serum-Osmolalität, des Hämatokrites und des Serum-Harnstoffes 24 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD von jeweils 6 Tieren zu jedem Bestimmungszeitpunkt.
Untersuchungen nach Protokoll E.

Die Serum-Harnstoff-Konzentration stieg von 37 ± 4 mg% vor Glycerin-Injektion auf 140 ± 19 mg% 8 Stunden nach Glycerin-Injektion bzw. 210 ± 50 mg% 24 Stunden nach Glycerin-Injektion kontinuierlich an. (Abb. 5).

Keine Änderung ergab sich 2 und 24 Stunden nach Glycerin-Injektion für die Hb-Konzentration des einzelnen Erythrocyten und für das mittlere Erythrocytenvolumen, Gesamt-Haemoglobin-Konzentration und die Erythrocytenzahl veränderten sich parallel zum Haematokrit (Tab. 5).

3. Verlauf des glycerolinduzierten akuten Nierenversagens nach Protokoll B.

Im Anschluß an eine 24-stündige Dehydrierungsperiode war während der 8-stündigen Untersuchungszeit nach Injektion von 10 ml/kg physiologischer Kochsalzlösung i.m. und anschließender Infusion von 0,9 % NaCl 0,12 ml/Std. bei der Gruppe I/4 bezüglich Urinvolumen, Urinosmolalität sowie Natrium- und Harnstoffausscheidung kein Unterschied gegenüber der Gruppe I/1 nach Protokoll A im Vergleichszeitraum (Periode 1) zu beobachten (Abb. 6)

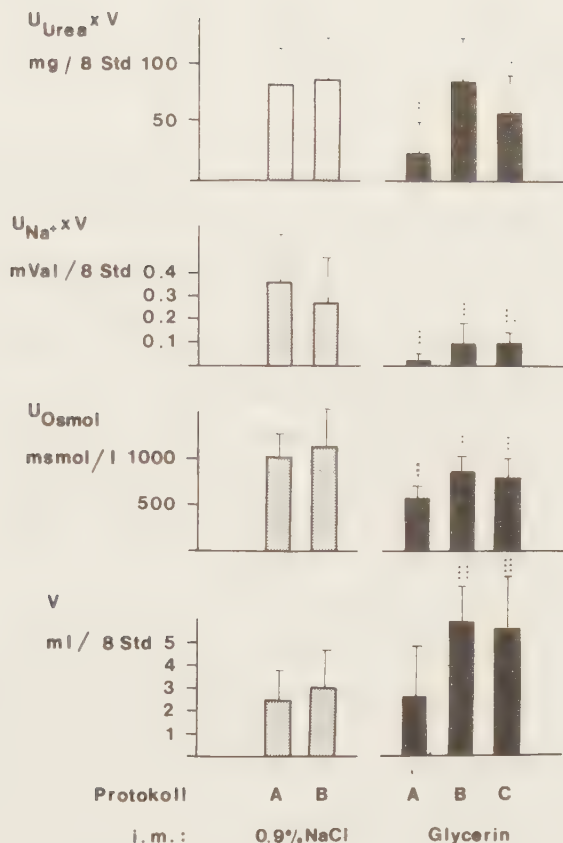


Abb. 6

Diurese (V), Natrium-Ausscheidung ($U_{Na^+} \cdot V$), Harnstoffausscheidung (U_{Urea}) und Urinosmolalität (U_{osmol}) während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion bzw. NaCl-Injektion).

Dunkle Säulen: Tiere nach Injektion von Glycerin bei Gruppen nach Protokoll A (I/2), nach Protokoll B (I/5) und Protokoll C (I/6).

Helle Säulen: dazu im Vergleich Tiere mit i.m.-Injektion von isotoner Kochsalzlösung nach Protokoll A (I/1) und Protokoll B (I/4).

MW $\pm$ SD

+ signifikant verschieden von Gruppe I/3

* signifikant verschieden von Gruppe I/1

+ bzw. * = $p < 0,05$; ++ bzw. ** = $p < 0,01$; *** bzw. +++ = $p < 0,001$.

Nach Glycerin-Injektion betrug bei der Gruppe I/5 nach Protokoll B das Urinvolumen $5,9 \pm 1,9$ ml/8 Std., die Urin-Osmolalität 846 ± 124 mosmol/kg. Die Natrium-Ausscheidung $0,08 \pm 0,08$ mval/8 Std. Die Harnstoff-Ausscheidung 85 ± 37 mg/8 Std.. Gegenüber dem Vergleichszeitraum (Periode 1) der Gruppe I/3 nach Protokoll A waren Urinvolumen, Urin-Osmolalität und die Harnstoff-Ausscheidung signifikant erhöht, nicht verschieden war die Natrium-Ausscheidung (Abb. 6).

8 Stunden nach Glycerin-Injektion betrug die Serum-Harnstoff-Konzentration 86 ± 30 mg% gegenüber 34 ± 3 mg% bei der Gruppe I/4 ohne Glycerin-Injektion. Eine lineare negative Korrelation ergab sich zwischen dem Harnvolumen bzw. der Gesamtsoluta-Ausscheidung und dem Anstieg der Serum-Harnstoff-Konzentration (Abb. 7).

Harnstoff

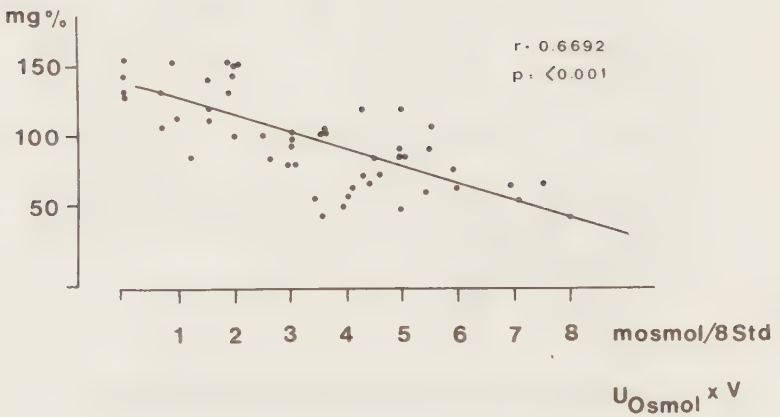


Abb. 7

Beziehung zwischen der Gesamtsoluta-Ausscheidung ($U_{osmol} \cdot V$) im Verlauf von 8 Std. und dem Serum-Harnstoff 8 Std. nach Glycerin-Injektion bei Tieren nach Protokoll B.

4. Verlauf des glycerolinduzierten akuten Nierenversagens nach Protokoll C.

Bei der Gruppe I/6 nach Protokoll C mit 14 Tage liegendem arteriellem und venösem Katheter betrug die Diurese 8 Stunden nach Glycerin-Injektion $5,7 \pm 2,1$ ml und war damit nicht unterschieden von der Gruppe I/5 nach Protokoll B, ebenso ergab sich kein Unterschied in der Urin-Osmolalität und der Urinnatrium-Ausscheidung. Die Serum-Harnstoff-Konzentration war 24 Std. nach Glycerin-Injektion mit 140 ± 50 mg% niedriger als bei der Gruppe I/3 nach Protokoll A (Abb. 6).

5. Haematokrit und Osmolalität bei Gruppen nach Protokoll D

Bei Ligatur der Vena femoralis (Gruppe I/1 a) war 2 Stunden nach Glycerin-Injektion die Serum-Osmolalität mit 373 ± 19 mosmol/kg und der Haematokrit mit 54 ± 4 % signifikant höher angestiegen als bei der Gruppe I/7 b mit gleichzeitiger Unterbindung der Arteria und Vena femoralis (Abb. 8). Bei dieser Gruppe betrug die Serum-Osmolalität zum selben Zeitpunkt 356 ± 13 mosmol/kg und der Haematokrit $50,5 \pm 2,1$ %.

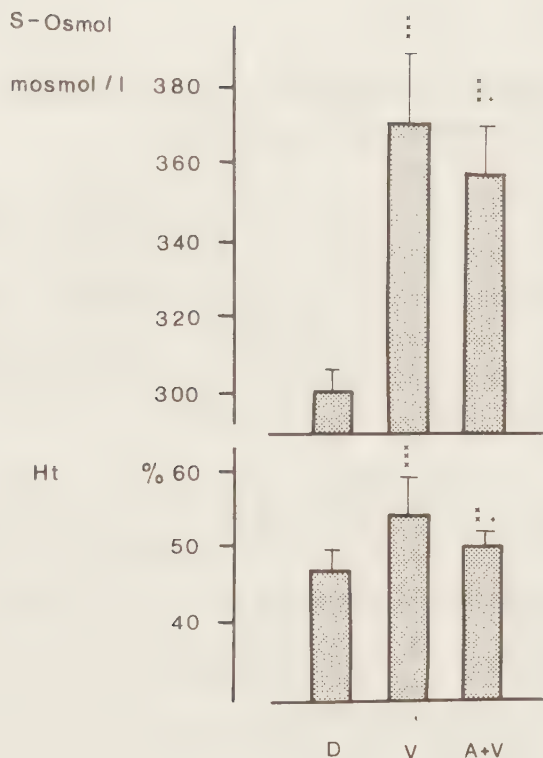


Abb. 8

Serum-Osmolalität (S-osmol) und Haematokrit (HT) 2 Std. nach Glycerin-Injektion bei 10 Tieren nach Ligatur der Vena femoralis (V) bzw. nach Ligatur der Arteria und Vena femoralis (A+V) im Vergleich zu nichtoperierten Tieren vor Glycerin (D). Untersuchung nach Protokoll D.

MW $\pm$ SD

* signifikant verschieden von Gruppe D

+ signifikant verschieden von Gruppe V

+ p < 0,05; *** p < 0,001.

6. Arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz.

Untersuchung nach Protokoll B.

Bei der Gruppe I/4 mit i.m.-Injektion von physiologischer NaCl wiesen die Tiere eine 1/2 Stunde nach Operationsende einen Blutdruckanstieg auf 108 ± 9 mmHg auf, danach sank er bis zur 3. Stunde auf einen Druck von 90 ± 7 mmHg ab und blieb danach konstant (Abb. 9).

In der ersten Stunde nach Glycerin-Injektion kam es zum Anstieg des arteriellen Mitteldruckes, der durchschnittliche Druckanstieg betrug 19 mmHg von 103 ± 9 mmHg zum Zeitpunkt der Glycerin-Injektion auf 122 ± 8 mmHg. Nach der 2. Stunde kam es im weiteren Verlauf zu einer Rückkehr des Blutdruckes auf den Ausgangswert, der in der 8. Stunde nach Glacerin-Injektion erreicht wurde. Die Differenz der Blutdruckmittelwerte zwischen den Gruppen I/4 und I/5 ist von der 1. bis zur 7. Stunde nach Glycerin-Injektion bzw. NaCl-Injektion signifikant verschieden.

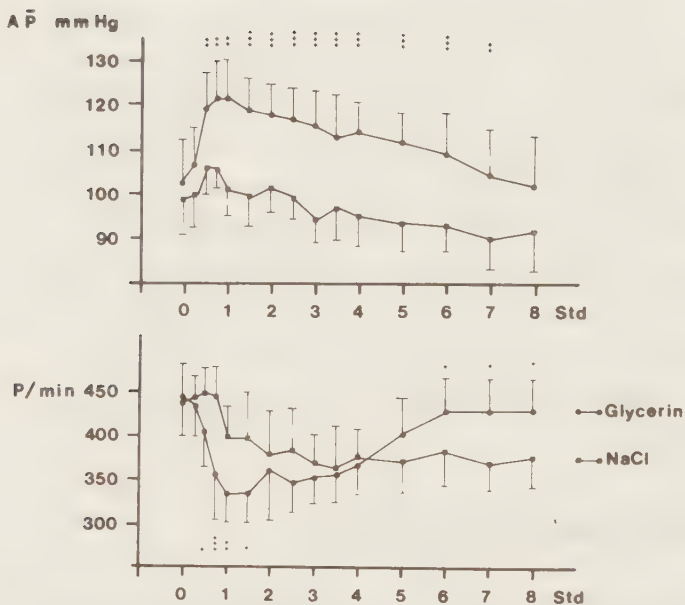


Abb. 9

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach i.m.-Injektion von Glycerin bzw. physiologischer Kochsalzlösung.

MW $\pm$ SD

+ signifikant verschieden von Kochsalzgruppe

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Parallel mit dem Druckanstieg verlangsamte sich die Pulsfrequenz bei der Gruppe I/5 innerhalb einer Stunde nach i.m.-Injektion von Glycerin von 405 ± 60 /min auf 330 ± 33 /min. Von der 90. Minute nach Glycerin-Injektion stieg die Pulsfrequenz bis zur 8. Stunde kontinuierlich auf 425 ± 40 /min an. Die Gruppe I/4 mit i.m.-Injektion von physiologischer K₂O₄salzlösung wies zwischen der 1. und 2. Stunde nach Injektion ebenfalls einen Frequenzrückgang auf 375 ± 40 /min auf, die Frequenz blieb danach bis zur 8. Stunde konstant. Die Pulsfrequenz war bei der Gruppe I/5 60 - 90 min nach Glycerin-Injektion signifikant niedriger als in Gruppe I/4 und in der 6. - 8. Stunde nach Glycerin-Injektion signifikant höher.

Untersuchungen nach Protokoll C.

Bei der Gruppe I/7 bei 14 Tage liegenden Kathetern nach Protokoll C war der Druckanstieg nach Glycerin-Injektion in der 2. - 4. Stunde um 10 mmHg signifikant höher als in der Gruppe I/5. Der Druckverlauf bis zur 2. Stunde und nach der 4. Stunde nach Glycerin-Injektion entsprach den Ergebnissen der Gruppe I/5. Ebenso ergab

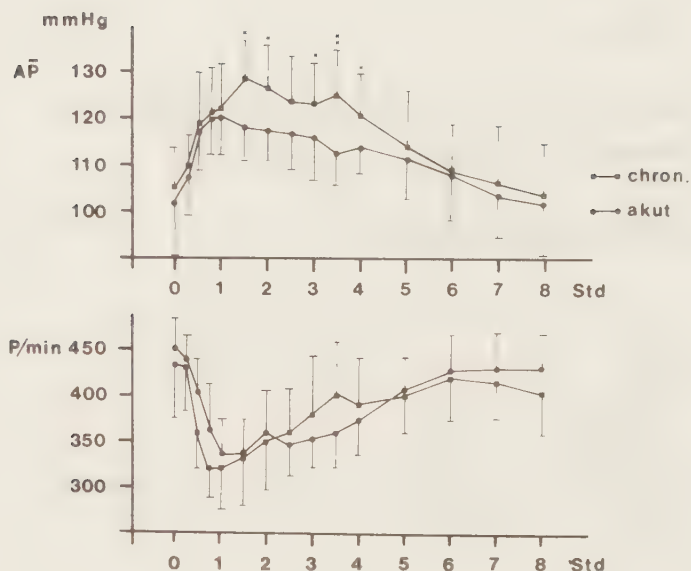


Abb. 10

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Aufgetragen sind $MW \pm SD$ bei 12 Tieren nach Protokoll A (akut, Gruppe I/5) und 16 Tieren nach Protokoll C (chronisch, Gruppe I/6).

* signifikant verschieden von Gruppe I/5 (akut).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

sich bezüglich des Verlaufs der Pulsfrequenz
kein Unterschied (Abb. 10).

II. Einfluß einer Volumensubstitution auf das glycerolinduzierte akute Nierenversagen.

Untersuchung nach Protokoll A.

Die in den folgenden Gruppen II 1-4 erhobenen
Befunde werden verglichen mit dem Verlauf der
Gruppe I/3 (Vergleichsgruppe).

1. Einfluß einer Infusion von isotoner NaCl-Lösung (Tab. 6 - 8).

Eine Infusion von 4,8 ml physiologischer Kochsalz-
lösung während der ersten 4 Stunden nach Glycerin-
Injektion (Gruppe II/1) veränderte Harnvolumen,
Urinosmolalität und Harnstoff-Ausscheidung weder
in Periode 1 noch in Periode 2 gegenüber der Ver-
gleichsgruppe I/3 . 24 Stunden nach Injektion von
Glycerin war die Serum-Konzentration von Kreatinin
mit $3,2 \pm 1,8$ mg% und Serum-Harnstoff mit 222 ± 48 mg%
nicht von der Vergleichsgruppe verschieden.

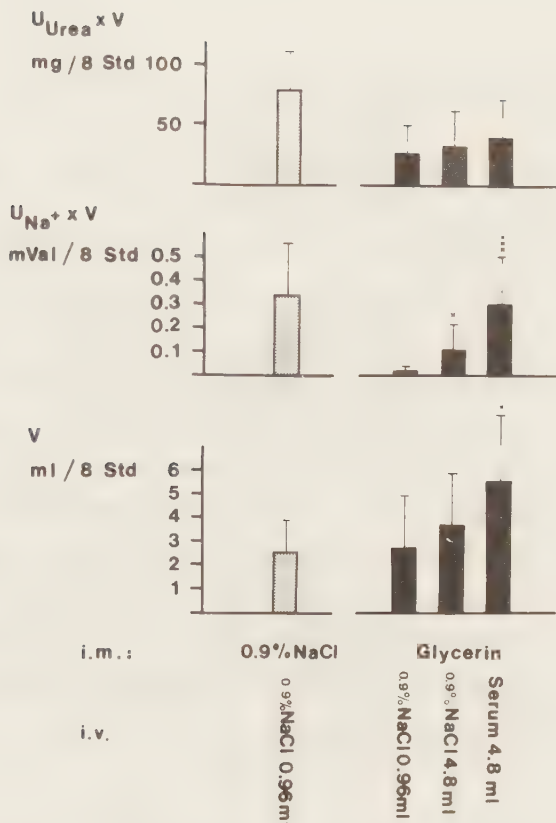


Abb. 11

Einfluß einer Volumenzufuhr auf die Diurese (V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ . V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea . V) in Periode 1 (0 - 8 Stunden nach Glycerin-Injektion).

Tiere mit Infusion von 4,8 ml Serum (Gruppe II/2) und 4,8 ml isotoner Kochsalzlösung (Gruppe II/1) während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion und Tiere mit Infusion von 0,12 ml isotoner Kochsalzlösung während Periode 1 (Gruppe I/3) (schwarze Säulen)

Im Vergleich dazu Gruppe I/1 mit Injektion von isotoner Kochsalzlösung i.m. und Infusion von 0,12 ml/h isotoner Kochsalzlösung während Periode 1 (helle Säulen).

MW ± SD

* signifikant verschieden von Gruppe I/1

+ signifikant verschieden von Gruppe I/3

+ bzw. * = p < 0,05

+++ bzw. *** = p < 0,001

2. Einfluß einer Serum-Infusion (Tab. 6 - 8).

Eine Serum-Infusion von 4,8 ml während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion bewirkte bei Gruppe II/2 eine signifikante Zunahme des Harnvolumens auf $5,6 \pm 2,8$ ml/8 Std.. Bei einer Urin-Osmolalität von 547 ± 144 mosmol/kg ergab sich eine signifikante Steigerung der Gesamtsolutaausscheidung auf $3,4 \pm 2,4$ mosmol/8 Std.. Die Urin-Natriumausscheidung war mit $0,3 \pm 0,19$ mval/8 Std. signifikant erhöht bei nicht von der Vergleichsgruppe verschiedener Harnstoff-Ausscheidung (Abb. 11). 24 Stunden nach Glycerin-Injektion ergab sich für die Serum-Konzentration von Kreatinin mit $2,7 \pm 0,9$ mg% und für Harnstoff mit 186 ± 54 mg% kein Unterschied zur Vergleichsgruppe.

3. Einfluß einer Infusion von HÄS (Molekulargewicht 450.000).

Nach Infusion von 4,8 ml HÄS (Molekulargewicht 450.000) während der ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion (Gruppe II/3) war das

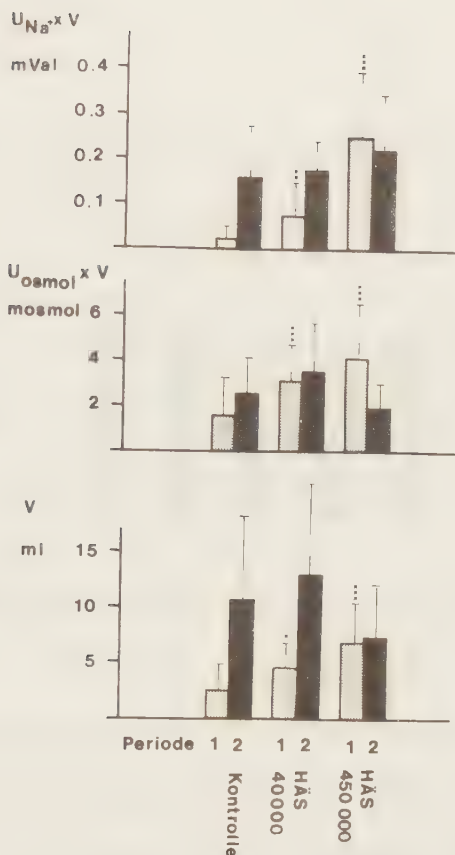


Abb. 12

Diurese (V), Gesamtsoluta-Ausscheidung ($U\text{-osmol} \cdot V$) und Urinnatrium-Ausscheidung ($U\text{-Na}^+ \cdot V$) während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion, helle Säulen) und Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion, schwarze Säulen) bei Gruppen II/3-4 nach Infusion von jeweils 1,2 ml/h niedermolekularer HÄS (HÄS 40.000) bzw. hochmolekularer HÄS (HÄS 450.000) während der ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion. Im Vergleich dazu die Kontrollgruppe (Gruppe I/3) mit Infusion von 1,2 ml/h isotoner NaCl-Lösung nach Glycerin-Injektion.

+ signifikant verschieden von Kontrolle

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Harnvolumen ($6,8 \pm 3,2$ ml/8 Std.) und die Gesamt-Solutaausscheidung ($4,2 \pm 2,4$ mosmol/8 Std.) und die Natrium-Ausscheidung ($0,24 \pm 0,14$ mval/8Std.) in Periode 1 signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe I/3 erhöht. In der folgenden Periode 2 ergaben sich keine Verschiedenheiten zu dieser Gruppe. 24 Stunden nach Glycerin war die Serum-Konzentration für Kreatinin ($3,2 \pm 0,8$ mg%) und für Harnstoff (216 ± 64 mg%) gleich.

4. Einfluß einer Infusion von HÄS(Moleculargewicht 40.000)(Tab. 9 - 11).

Nach Infusion von 4,8 ml HÄS(Mol.-Gewicht 40.000) während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion (Gruppe II/4) war die Harn- Ausscheidung ($4,8 \pm 2$ ml/8 Std.) und die Gesamtsolutaausscheidung ($3,2 \pm 1,5$ mosmol/8 Std.) in Periode 1 gegenüber der Vergleichsgruppe I/3 signifikant erhöht, die Natrium-Ausscheidung war mit $0,07 \pm 0,07$ mval/8 Std. nicht von der Vergleichsgruppe I/3 verschieden (Abb. 12).

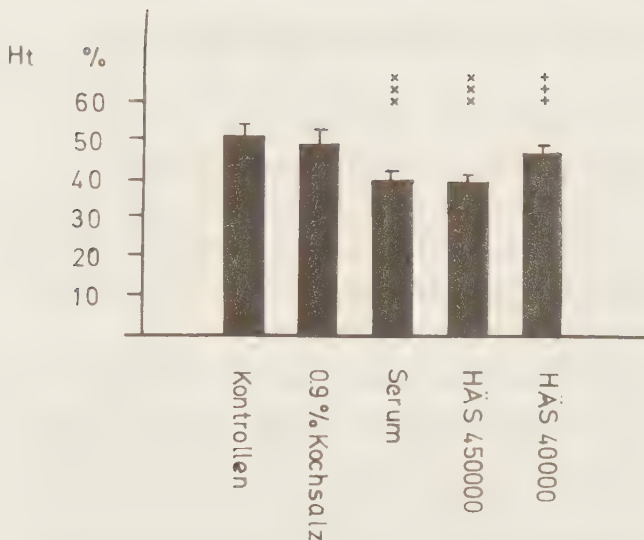


Abb. 13

Haematokrit (Ht) 4 Std. nach Glycerin-Injektion nach Infusion von isotoner Kochsalzlösung, Ratten-Serum, hochmolekularer HÄS (HÄS 450.000) und niedermolekularer HÄS (HÄS 40.000) jeweils mit einer Einlaufgeschwindigkeit von 1,2 ml/h, Infusionsvolumen gesamt 4,8 ml.

Im Vergleich dazu der Haematokrit (HT) bei Kontrollen ohne Infusion ebenfalls 4 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD

* signifikant verschieden von Kontrollen

+ signifikant verschieden von HÄS 450.000

+++ bzw. *** $p < 0,001$.

24 Stunden nach Glycerin-Injektion war die Serum-Konzentration für Harnstoff mit 145 ± 70 mg% gegenüber der Gruppe I/3 erniedrigt.

5. Haematokrit nach Volumensubstitution.

Abbildung 13 zeigt den Haematokrit bei volumensubstituierten Tieren am Ende der Infusion 4 Stunden nach Glycerin-Injektion bei je 6 Tieren. Nach Infusion von 4,8 ml physiologischer Kochsalz-Lösung betrug der Haematokrit $48,5 \pm 1,5$ % gegenüber 52 ± 2 % ohne Infusion.

Am Ende der Serum-Infusion war der Haematokrit auf 41 ± 1 %, am Ende einer Infusion von HÄS 450.000 auf $40,5 \pm 1$ % erniedrigt. Nach der Infusion von HÄS 40.000 betrug der Haematokrit $48,5 \pm 1,5$ %. Der Haematokrit war nach Infusion von Serum und hochmolekularer HÄS signifikant niedriger als nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder niedermolekularer HÄS.

III. Untersuchungen mit alpha-adrenerger Blockade

a) Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz.

Untersuchung nach Protokoll B.

1. Untersuchung mit Phentolamin.

α) Hemmung der Noradrenalin-Wirkung auf den Blutdruck durch Phentolamin (Abb. 14).

Eine Infusion von 5 $\mu\text{g/kg/min}$ Phentolamin hob den Blutdruckanstieg nach Bolusinjektion von Noradrenalin im Dosisbereich zwischen 0,4 und 1,6 μg vollständig auf. Erst bei einer Injektion von 3,2 μg Noradrenalin kam es zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes, der mit 10 mmHg gegenüber dem Druckanstieg vor Phentolamin (+ 40 mmHg) um 75 % gehemmt war.

β) Arterieller Druck und Pulsfrequenz unter Phentolamin-Infusion nach i.m.-Injektion von Glycerin (Gruppe III/3; Abb. 15).

Während einer 8-stündigen Phentolamin-Infusion (5 $\mu\text{g/kg/min}$) im Anschluß an die Glycerin-

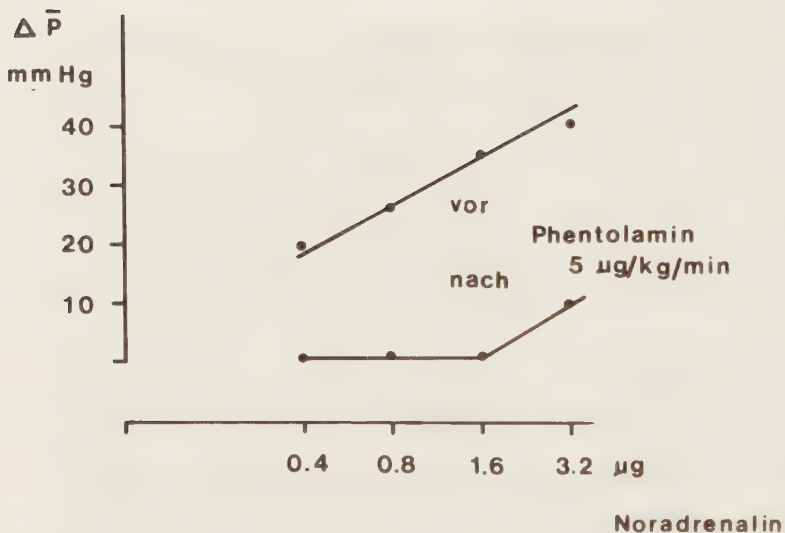


Abb. 14

Änderung des arteriellen Mitteldruckes ($\Delta \bar{P}$) nach Bolus-Injektion von Noradrenalin in steigender Dosierung von 0,4 - 3,2 μg bei einer Ratte vor und am Ende einer 2-stündigen Infusion von Phentolamin (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

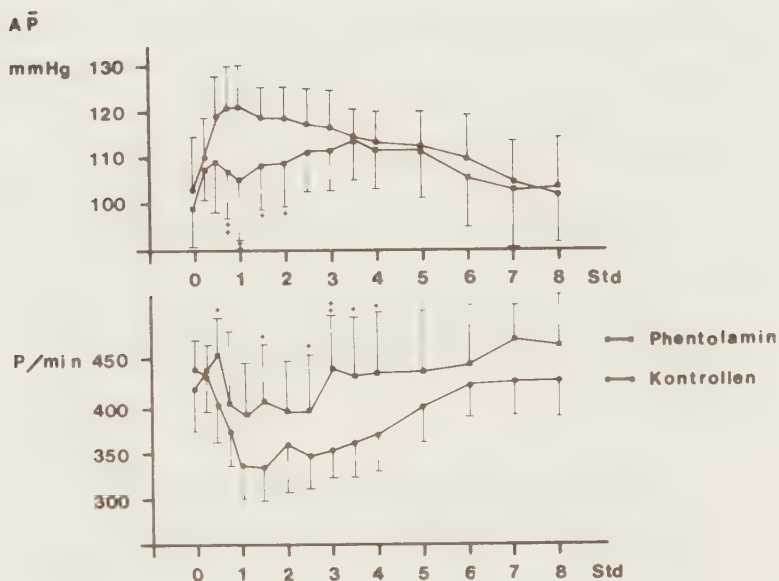


Abb. 15

Arterieller Mitteldruck ($A \bar{P}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW + SD bei Gruppe III/3 mit Infusion von 5 $\mu\text{g/kg/min}$ Phentolamin im Vergleich zur Kontrollgruppe (I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrolle (I/5).

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Injektion (Gruppe III/3) kam es während der ersten 2 Stunden nach Glycerin-Injektion zu keinem signifikanten Anstieg des Blutdruckes gegenüber dem Ausgangswert. Während die Vergleichsgruppe I/5 1 Stunde nach Glycerin-Injektion einen Druckgipfel von 122 ± 8 mmHg aufwies, lag der arterielle Mitteldruck während der Phentolamin-Infusion zum gleichen Zeitpunkt bei 105 ± 12 mmHg. Nach der 2. Stunde ergab sich kein signifikanter Unterschied des arteriellen Mitteldruckes zwischen Gruppe I/5 und III/3.

Die Pulsfrequenz war während der Phentolamin-Infusion 1/2 - 4 Stunden nach der Glycerin-Injektion signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe I/5. Während die Vergleichsgruppe in der 60. - 90. Minute nach Glycerin-Injektion eine Pulsfrequenz von 330 ± 50 /min aufwies, kam es bei der Gruppe mit Phentolamin-Infusion zu keinem Abfall der Pulsfrequenz. Der Unterschied der Pulsfrequenz zwischen der Gruppe I/5 und III/3 war zwischen 1/2 und 4 Stunden nach Glycerin-Injektion signifikant, danach ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

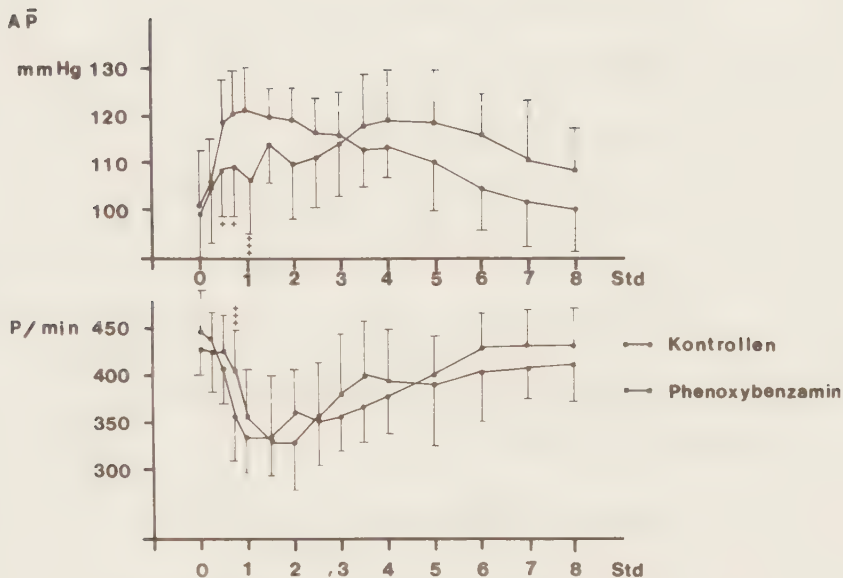


Abb. 16

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW $\pm$ SD Gruppe III/4 mit i.v.-Injektion von Phenoxybenzamin ($2 \times 250 \text{ ug/kg}$) 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion im Vergleich zur Kontrollgruppe (I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrollgruppe (I/5).

+ $p < 0,05$; +++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

2. Phenoxybenzamin (Gruppe III/4; Abb. 16).

Nach zweimaliger Injektion von 250 μ g/kg Phenoxybenzamin 1/4 und 4 Stunden nach Glycerin-Injektion war der Anstieg des arteriellen Mitteldruckes in Gruppe III/4 in der ersten Stunde nach Glycerin-Injektion signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe I/3. Nach der ersten Stunde ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Kein Unterschied ergab sich im Verlauf der Pulsfrequenz zwischen der Gruppe mit Phenoxybenzamin und der Vergleichsgruppe I/5.

3. Phentolamin und Saralasin.

α) Antagonistischer Effekt von Saralasin auf den Blutdruckanstieg nach Angiotensin II-Injektion (Abb. 17).

Eine Infusion von 10 μ g/kg/min Saralasin hemmte die Druckantwort auf eine Bolusinjektion von 5 - 20 μ g Hypertensin vollständig. Ohne Saralasin-

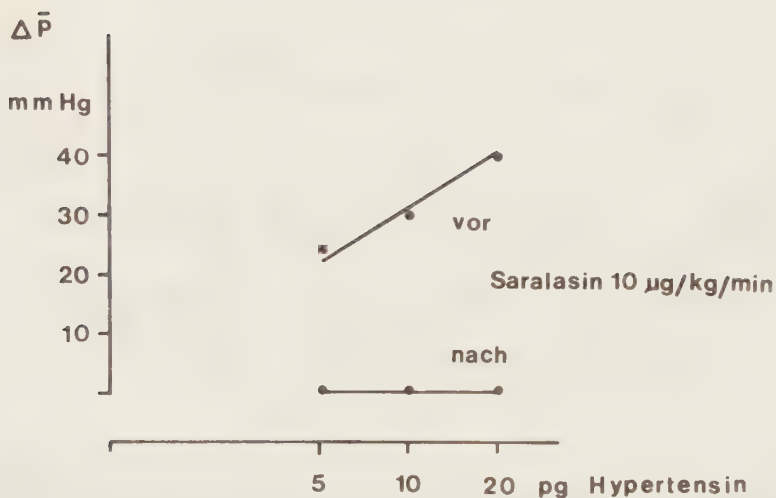


Abb. 17 a

Änderung des arteriellen Mitteldruckes ($\bar{P}$) nach Bolus-Injektion von 5, 10 und 20 pg Hypertensin vor und am Ende einer 2-stündigen Infusion von Saralasin (10 $\mu\text{g/kg/min}$) bei einer Ratte.

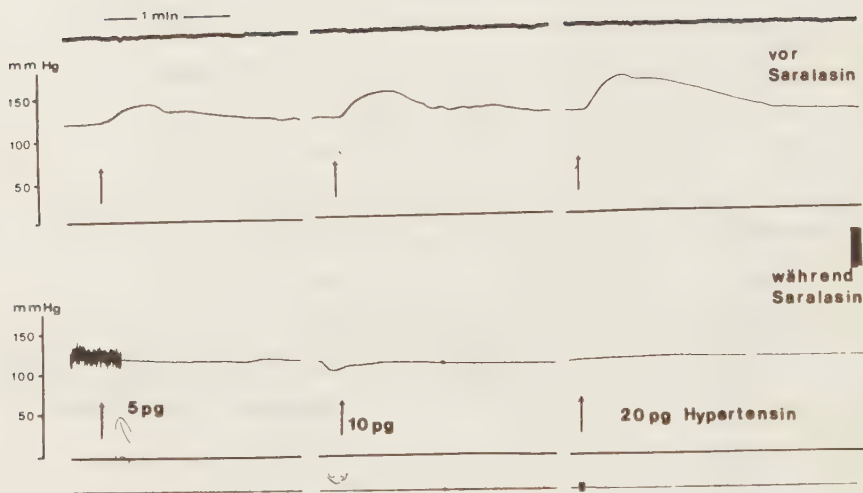


Abb. 17 b

Verlauf des arteriellen Mitteldruckes bei einer Ratte nach Bolusinjektion von Hypertensin in 3 Dosierungen vor und am Ende einer 2-stündigen Infusion von Saralasin (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

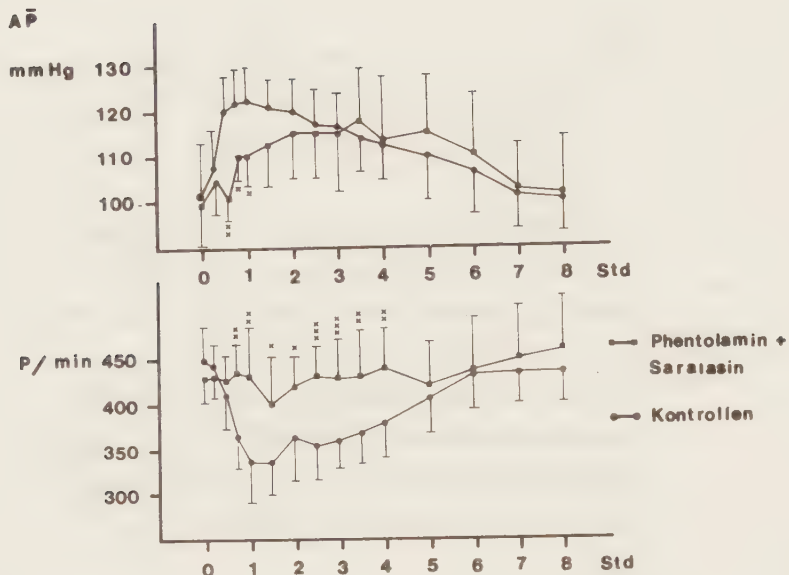


Abb. 18

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW + SD bei Gruppe III/5 mit gleichzeitiger Infusion von Phentolamin ($5 \mu\text{g/kg/min}$) und Saralasin ($10 \mu\text{g/kg/min}$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrollgruppe (I/5).

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Infusion stieg der arterielle Mitteldruck nach Angiotensin II-Injektion dosisabhängig an.

⤿) Blutdruck und Pulsfrequenz bei gleichzeitiger Infusion von Phentolamin und Saralasin (Gruppe III/5; Abb. 18).

Bei gleichzeitiger Infusion von Phentolamin (5 $\mu\text{g/kg/min}$) und Saralasin (10 $\mu\text{g/kg/min}$) während 8 Stunden nach Glycerin-Injektion war der Verlauf des arteriellen Mitteldruckes nicht verschieden von demjenigen unter alleiniger Phentolamin-Infusion (Gruppe III/3), auch der Verlauf der Pulsfrequenz war gegenüber dieser Gruppe nicht signifikant verschieden.

4. Kombinierte Alpha- und Beta-adrenerge Blockade mit Phentolamin und Propranolol
(Gruppe III/6; Abb. 19).

Während einer Infusion von Phentolamin (5 $\mu\text{g/kg/min}$) und zweimaliger Injektion von 500 $\mu\text{g/kg}$ Propranolol 1/4 und 4 Stunden nach Glycerin-Injektion (Gruppe III/6) war während

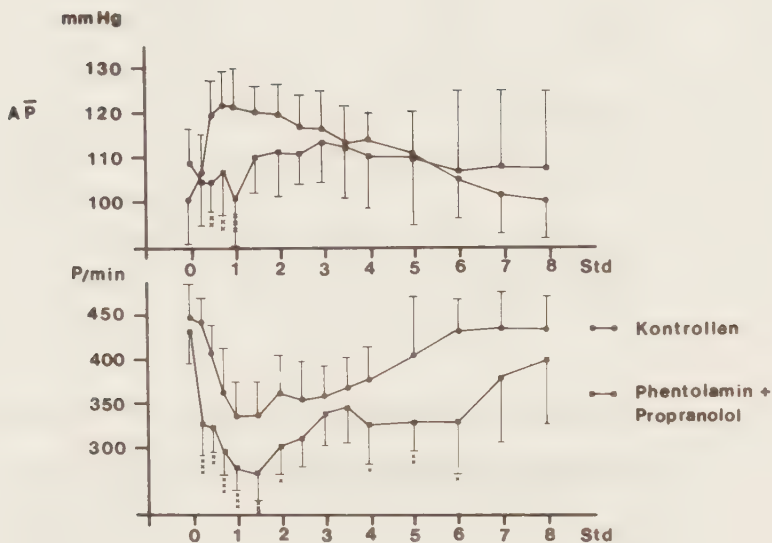


Abb. 19

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) bis 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW + SD bei Gruppe III/6 mit Infusion von Phentolamin ($5 \mu\text{g/kg/min}$) und Propanolol ($2 \times 500 \mu\text{g/kg}$) 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion. Im Vergleich dazu der Verlauf des Blutdruckes der Pulsfrequenz bei Kontrollgruppe (I/5).

Signifikant verschieden von Kontrollgruppe (I/5).

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

der ersten Stunde nach Glycerin-Injektion der arterielle Mitteldruck nicht gegenüber dem Ausgangsdruck erhöht. Von 1 1/2 - 8 Stunden nach Glycerin-Injektion war der Blutdruck nicht verschieden von der Vergleichsgruppe I/5.

Die Pulsfrequenz war während der ersten 2 Stunden und in der 4. - 6. Stunde nach Glycerin-Injektion in der Gruppe III/6 signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe I/5 erniedrigt.

b) Nierenfunktion während Alpha-adrenerger Blockade

1. Untersuchung nach Protokoll B (Tab. 12).

Die Ergebnisse der Gruppen nach Protokoll B sind in Tabelle 12 dargestellt. Harnvolumen und die Gesamtsolutaausscheidung war während der 8 Stunden nach Glycerin-Injektion in den Gruppen III/3 bis III/6 signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe I/5 herabgesetzt. Gegenüber der Vergleichsgruppe I/5 war die Konzentration von Serum-Harnstoff 8 Stunden nach Glycerin-Injektion bei der Gruppe III/3 mit Phentolamin-Infusion auf 115 ± 32 mg%

bei der Gruppe III/4 mit Phenoxybenzamin-Injektion auf 105 ± 22 mg% signifikant erhöht. Die Serum-Harnstoff-Konzentration war in den Gruppen mit Alpha-adrenerger Blockade und gleichzeitiger Beta-adrenerger Blockade (Gruppe III/6) bzw. gleichzeitiger Angiotensin II-Antagonisierung (Gruppe III/5) mit 95 ± 23 mg% bzw. 124 ± 17 mg% nicht verschieden von der Serum-Harnstoff-Konzentration der Gruppe III/3 mit alleiniger Phentolamin-Infusion.

2. Nierenfunktion nach Glycerin-Injektion unter Alpha-adrenerger Blockade nach Protokoll A.
(Tab.13).

Eine Phentolamin-Infusion ($5 \mu\text{g/kg/min}$) während 8 Stunden nach Glycerin-Injektion (Gruppe III/1) veränderte weder in Periode 1 noch in Periode 2 Urin-Volumen, Gesamtsolutaausscheidung oder Natrium-Ausscheidung gegenüber der Vergleichsgruppe I/3. Auch die Konzentration für Serum-Kreatinin-und Harnstoff waren nicht von der Gruppe I/3 verschieden.

Wurde gleichzeitig zur Phentolamin-Infusion 4,8 ml Serum während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion infundiert (Gruppe III/2), so ergab sich in Periode 1 für Harnvolumen, Gesamtsolutaausscheidung und Natrium-Ausscheidung kein Unterschied zur Gruppe II/2 mit alleiniger Serum-Infusion. Auch die Serum-Harnstoff-Spiegel waren mit 228 ± 52 mg% 24 Stunden nach Glycerin-Injektion nicht von der Gruppe II/2 verschieden.

IV. Untersuchungen mit Beta-adrenerger Blockade.

a) Untersuchung mit Propranolol (Gruppe IV a 1)

1. Einfluß von Propranolol auf die Nierenfunktion nach i.m.-Injektion von isotoner NaCl -Lösung.

Nach einer 24-stündigen Dehydratation war das Harnvolumen in der 8-stündigen Periode 1 nach zweimaliger Injektion von 250 µg/kg Propranolol 1/4 und 4 Stunden nach der Injektion von isotoner NaCl-Lösung i.m. nicht verschieden von der Vergleichsgruppe I/2. Keine Unterschiede ergaben

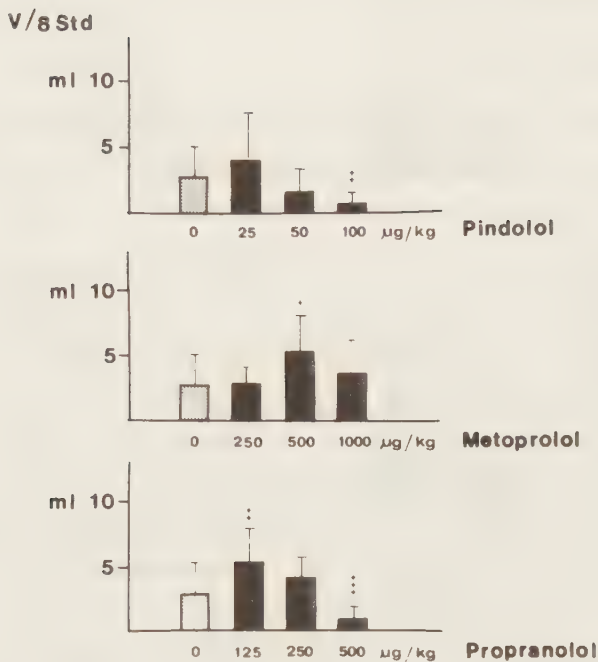


Abb. 20

Harnvolumen (V) in Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion) bei 2-maliger i.v.-Applikation von Propanolol (Gruppen IV/ a 2-4), Metoprolol (Gruppen IV / c 2-4) und Pindolol (Gruppen IV / b 2-4) in 3 Dosierungen 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion (dunkle Säulen).

Im Vergleich dazu eine Gruppe, die nach Glycerin-Injektion unbehandelt blieb (helle Säulen ; Gruppe I/2).

MD $\pm$ SD

+ signifikant verschieden von Kontrolle (I/2)

+ p < 0,05; ++ p < 0,01 ; +++ p < 0,001.

sich bezüglich der Urin-Osmolalität und der Natrium-Ausscheidung (Tab. 14).

2. Einfluß von Propranolol auf das glycerolinduzierte akute Nierenversagen, Untersuchungen nach Protokoll A (Tab. 15 - 16). Gruppen IV a/2-5

Die Auswirkung einer Beta-Blockade mit Propranolol auf den Verlauf des Nierenversagens war dosisabhängig. Bei der höchsten gewählten Dosis von $2 \times 500 \mu\text{g/kg}$ (IV c/4) war die Urin-Ausscheidung mit $0,34 \pm 0,5 \text{ ml/8 Std.}$ in Periode 1 und mit $3,3 \pm 4,5 \text{ ml/16 Std.}$ in Periode 2 stark vermindert, hochsignifikant war die Gesamtsolutaausscheidung und die Natrium-Ausscheidung gegenüber der Vergleichsgruppe I/3 herabgesetzt. Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff waren mit $4,1 \pm 1,1 \text{ mg\%}$ bzw. $345 \pm 60 \text{ mg\%}$ 24 Std. nach Glycerin-Injektion signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe I/3 erhöht.

Bei der Propranolol-Dosis von $2 \times 250 \mu\text{g/kg}$ (Gruppe IV c/3) war die Urin-Ausscheidung weder in Periode 1, noch in Periode 2 signifikant von der Vergleichsgruppe I/3 verschieden, die Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff entsprachen 24 Std. nach Glycerin-Injektion den Befunden der Vergleichsgruppe I/3.

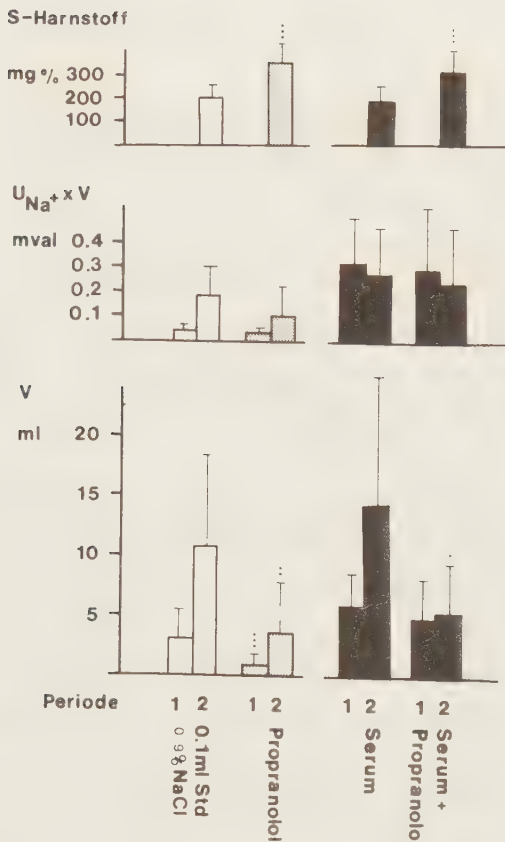


Abb. 21

Diurese (V), Natrium-Ausscheidung ($U_{Na^+} \cdot V$) in Periode 1 und Periode 2 (0-8 Std. bzw. 8 - 16 Std. nach Glycerin-Injektion), sowie Serum-Harnstoff am Ende von Periode 2.

0,12 ml/h isotoner Kochsalzlösung während Periode 1, (Gruppe I/3, weiße Säulen).

Propranolol i.v. (2 x 500 μ g/kg, 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion) (Gruppe IV a 2, hellgraue Säulen).

Serum-Infusion (4,8 ml während 4 Std. nach Glycerin-Injektion), (Gruppe II/2, mittelgraue Säulen).

Serum-Infusion (4,8 ml während 4 Std. nach Glycerin-Injektion) und Propranolol i.v. (2 x 500 μ g/kg, 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion) (Gruppe IV a 5, dunkle Säulen).

MW $\pm$ SD

* signifikant verschieden von Gruppe III/3

+ signifikant verschieden von Gruppe II/2

* bzw. + = $p < 0,05$; ** bzw. ++ = $p < 0,001$; *** bzw. +++ = $p < 0,001$.

Eine Injektion von $2 \times 125 \mu\text{g/kg}$ Propranolol (Gruppe IV c/2) steigerte das Urinvolumen in Periode 1 signifikant auf $5,1 \pm 2,2 \text{ ml/8 Std.}$ In Periode 2 ergab sich mit einem Urinvolumen von $12,8 \pm 9,1 \text{ ml/16 Std.}$ kein Unterschied zur Gruppe I/3. Die Serum-Konzentrationen für Harnstoff waren 24 Std. nach Glycerin-Injektion mit $177 \pm 97 \text{ mg\%}$ nicht von der Gruppe I/3 verschieden.

Wurde gleichzeitig zur zweimaligen Injektion von $500 \mu\text{g/kg}$ Propranolol während der ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion $4,8 \text{ ml}$ Serum infundiert (Gruppe IV c /5), waren in Periode 1 Urinausscheidung, Gesamtsolutaausscheidung und Natriumausscheidung nicht verschieden von dem Ergebnis der Gruppe II/3 mit alleiniger Serum-Infusion. In Periode 2 war das Urinvolumen signifikant gegenüber der Gruppe II/2 auf $5 \pm 4 \text{ ml/16 Std.}$ erniedrigt. Die Serum-Konzentration für Kreatinin war mit $3,7 \pm 0,9 \text{ mg\%}$ und für Harnstoff mit $303 \pm 89 \text{ mg\%}$ beträchtlich gegenüber der Gruppe II/2 erhöht, aber nicht verschieden von der Gruppe mit alleiniger Propranolol-Injektion gleicher Dosierung (IV a/4) (Abb. 21).

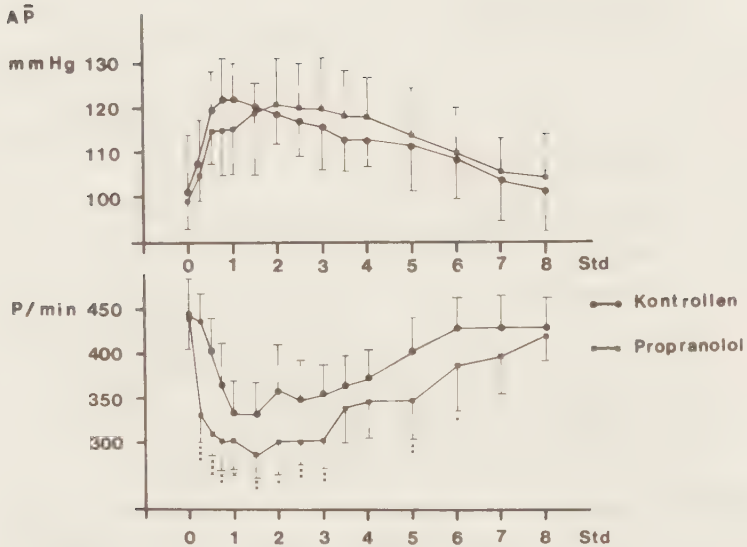


Abb. 22

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW + SD bei Gruppe IV/a 6 nach Injektion von Propanolol 2 x 500 $\mu\text{g/kg}$ 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrolle

+ $p < 0,05$; xx $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

3. Blutdruck und Pulsfrequenz nach Propranolol
(Untersuchung nach Protokoll B).

Der Verlauf des arteriellen Mitteldruckes wies unter Injektion von $2 \times 500 \mu\text{g/kg}$ Propranolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion keinen Unterschied gegenüber der Gruppe I/5 auf. Die Pulsfrequenz fiel unmittelbar nach der ersten Propranolol-Injektion 1/4 Std. nach Glycerin-Injektion von 435 ± 30 auf 325 ± 30 /min ab. Die Pulsfrequenz blieb bis zur 3.Stunde nach Glycerin-Injektion mit 300 ± 30 /min signifikant gegenüber der Gruppe I/5 erniedrigt und stieg danach kontinuierlich bis zur 8.Stunde auf den Ausgangswert von 420 ± 35 /min an. Nach der 2.Injektion von Propranolol in der 4.Stunde nach Glycerin-Injektion kam es zu keinem erneuten Frequenz-Abfall. Die Erniedrigung der Pulsfrequenz ist gegenüber der Gruppe I/5 bis zur 3.Stunde nach Glycerin-Injektion und in der 5. - 6. Stunde signifikant (Abb. 22).

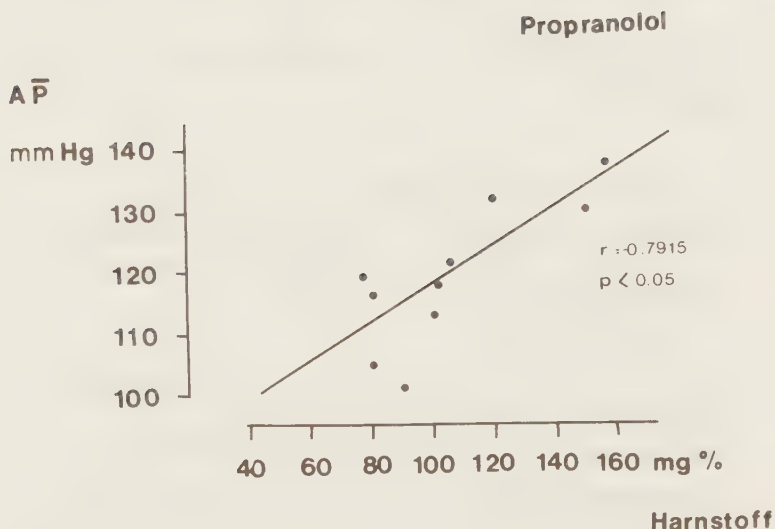


Abb. 23

Beziehung zwischen arteriellem Mitteldruck (A $\bar{P}$) in der 1. - 4. Std. und dem Serum-Harnstoff in der 8. Std. nach Glycerin-Injektion und i.v.-Injektion von Propranolol 2 x 500 μ g/kg 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion (Gruppe IV a/6).

Der arterielle Mitteldruck in der 1. - 4. Stunde nach Glycerin-Injektion korreliert signifikant mit dem Serum-Harnstoffspiegel 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Je höher der arterielle Mitteldruck, desto höher der erreichte Harnstoffspiegel. (Abb. 22).

b) Untersuchungen mit Pindolol

1. Einfluß von Pindolol auf die Nierenfunktion nach i.m.-Injektion von isotoner NaCl-Lösung (Gruppe IV b/1, Tab. 14).

Nach einer 24-stündigen Dehydratation bewirkte eine zweimalige Injektion von 50 $\mu\text{g/kg}$ Pindolol bei Tieren ohne Glycerin (Gruppe IV b/1) in der Periode 1 eine Antidiurese gegenüber der Vergleichsgruppe I/2, das Urinvolumen war mit $1,2 \pm 0,9$ ml/8 Std. und die Gesamtsolutaausscheidung mit $1,5 \pm 0,9$ mosmol/8 Std. niedriger bei unveränderter Natrium-Ausscheidung von $0,15 \pm 0,17$ mval/8 Std.

2. Einfluß einer Beta-adrenergen Blockade mit Pindolol auf das glycerolinduzierte akute Nierenversagen (Gruppen IV b/2-4, Tab. 18-20).

Bei der Pindolol-Dosis von $2 \times 100 \mu\text{g/kg}$ (Gruppe IV b/4) war das Urinvolumen in Periode 1 und 2 signifikant

auf $0,7 \pm 1,1$ ml/8 Std. bzw. $2,9 \pm 2,8$ ml herabgesetzt gegenüber der Vergleichsgruppe I/3. 24 Std. nach der Glycerin-Injektion war die Serum-Konzentration von Kreatinin und Harnstoff mit $4,5 \pm 1,0$ bzw. 265 ± 41 mg% signifikant gegenüber der Gruppe I/3 erhöht.

Bei der Pindolol-Dosis von 2×50 µg/kg (Gruppe IV b/3) war die Diurese in Periode 1 nicht von der Gruppe I/3 verschieden, das Harnvolumen war in Periode 2 mit $4,1 \pm 0,9$ ml/16 Std. signifikant gegenüber der Gruppe I/3 vermindert, die Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff 24 Std. nach Glycerin-Injektion war mit $4,1 \pm 0,9$ mg% bzw. 263 ± 62 mg% signifikant erhöht gegenüber der Gruppe I/3.

Bei einer Pindolol-Dosis von 2×25 µg/kg (Gruppe IV b/2) ergab sich zur Vergleichsgruppe I/3 weder bezüglich des Harnvolumens in beiden Sammelperioden, noch bezüglich der Serum-Konzentration von Harnstoff oder Kreatinin 24 Std. nach Glycerin-Injektion ein signifikanter Unterschied.

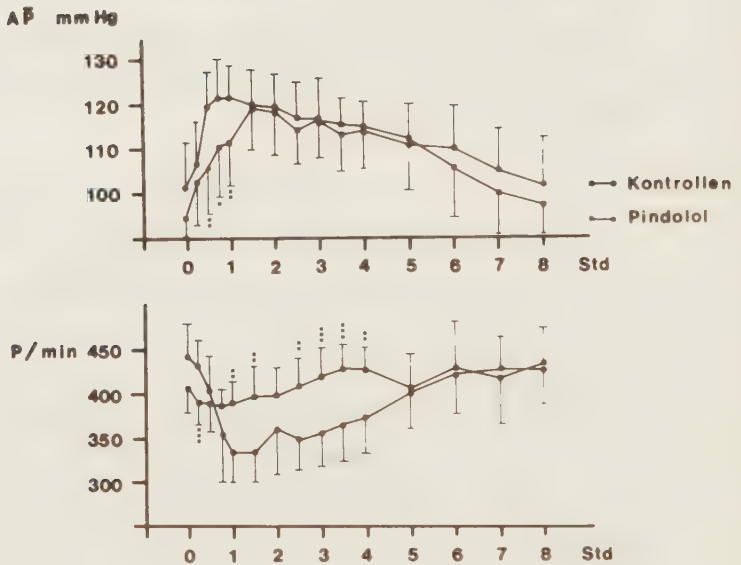


Abb. 24

Arterieller Mitteldruck (AP) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW $\pm$ SD bei Gruppe IV/ b 6 nach i.v.-Injektion von 2 x 100 μ g/kg Pindolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion im Vergleich zur Kontrollgruppe (I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrollgruppe

+ p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001.

3. Arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz nach Injektion von Pindolol.

Untersuchung nach Protokoll B.

Der arterielle Mitteldruck war nach Injektion von $2 \times 50 \mu\text{g/kg}$ Pindolol bei den glycerininjizierten Tieren (Gruppe IV b/5) bis zur 1.Stunde signifikant niedriger als bei der Vergleichsgruppe I/5. Nach der 1.Stunde war die Höhe des arteriellen Mitteldruckes nicht von der Vergleichsgruppe unterschieden. Die Pulsfrequenz, die in ihrem Ausgangswert mit 410 ± 33 /min nicht von der Gruppe I/5 verschieden war, fiel unter Pindolol auch zum Zeitpunkt des Druckanstieges nicht ab und blieb konstant bis zum Ende der Untersuchung. Die Differenz zur Vergleichsgruppe I/5 war nach der 1. bis zur 4. Stunde signifikant, nach der 4.Stunde ergab sich keine Differenz zur Vergleichsgruppe I/5 (Abb. 24).

c) Untersuchungen mit Metoprolol

1. Einfluß von Metoprolol auf die Nierenfunktion nach i.m.-Injektion von isotoner NaCl-Lösung (Gruppe IV c/1, Tabelle 14).

Nach einer 24-stündigen Dehydrierung war durch eine zweimalige Injektion von $2 \times 500 \mu\text{g/kg}$ Metoprolol (Gruppe IV c/1) in Periode 1 weder das Urinvolumen, noch die Gesamtsolutaausscheidung, noch die Natrium-Ausscheidung verändert gegenüber der Vergleichsgruppe I/2.

2. Beeinflussung des glycerolinduzierten akuten Nierenversagens durch Metoprolol (Tabellen 25 - 28, Gruppen IV c/2 - 4).

Mit der niedrigst gewählten Dosis von $2 \times 250 \mu\text{g/kg}$ Metoprolol (Gruppe IV c/2) waren Urinvolumen, Gesamtsolutaausscheidung, Natrium-Ausscheidung und Harnstoff-Ausscheidung in Periode 1 und 2 nicht von der Gruppe I/3 unterschieden, ebensowenig die Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff 24 Std. nach der Glycerin-Injektion.

Bei der Metoprolol-Dosis von $2 \times 500 \mu\text{g/kg}$ (Gruppe IV c/3) war das Harnvolumen in Periode 1 mit $5,0 \pm 2,4 \text{ ml/8 Std.}$ und die Gesamtsolutaausscheidung mit $3,1 \pm 1,7 \text{ mosmol/8 Std.}$ signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe I/3 erhöht. Nicht unterschied sich die Natrium-Ausscheidung. Die Ergebnisse in Periode 2 entsprachen den der Vergleichsgruppe I/3, ebenso die Serum-Konzentrationen für Kreatinin und Harnstoff 24 Std. nach der Glycerin-Injektion.

Bei der Metoprolol-Dosis von $2 \times 1000 \mu\text{g/kg}$ (Gruppe IV c/4) waren die Diurese und Gesamtsolutaausscheidung nicht von der Gruppe I/3 unterschieden, auch nicht die Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff 24 Std. nach der Glycerin-Injektion.

3. Einfluß von Metoprolol bei gleichzeitiger Volumen-substitution beim glycerolinduzierten akuten Nieren-versagen (Gruppe IV c/5+6 , Tabellen 24 - 26).

Wurde zur zweimaligen Injektion von $2 \times 500 \mu\text{g/kg}$ Metoprolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion in den ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion insgesamt

4,8 ml 0,9% NaCl infundiert, so war das Urinvolumen, die Gesamtsolutaausscheidung und die Harnstoff-Ausscheidung in Periode 1 mit $5,7 \pm 3$ ml/8 Std. bzw. $4,1 \pm 2,3$ mosmol/8 Std. signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe I/3 erhöht. 24 Std. nach der Glycerin-Injektion waren die Serum-Konzentrationen von Kreatinin mit $2,0 \pm 0,9$ mg% und von Harnstoff mit 140 ± 60 mg% signifikant gegenüber der Gruppe I/3 niedriger.

Eine Serum-Infusion von 4,8 ml während 4 Std. nach Glycerin-Injektion zur zweimaligen Metoprolol-Injektion 2×500 µg/kg führte zu einer signifikanten Steigerung von Urinvolumen, Gesamtsolutaausscheidung und Natrium-Ausscheidung in Periode 1 gegenüber der Vergleichsgruppe I/3. Am Ende der Periode 2 betrug die Serum-Harnstoff-Konzentration 150 ± 47 mg%. Gegenüber der Gruppe mit alleiniger Serum-Infusion (Gruppe II/2) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

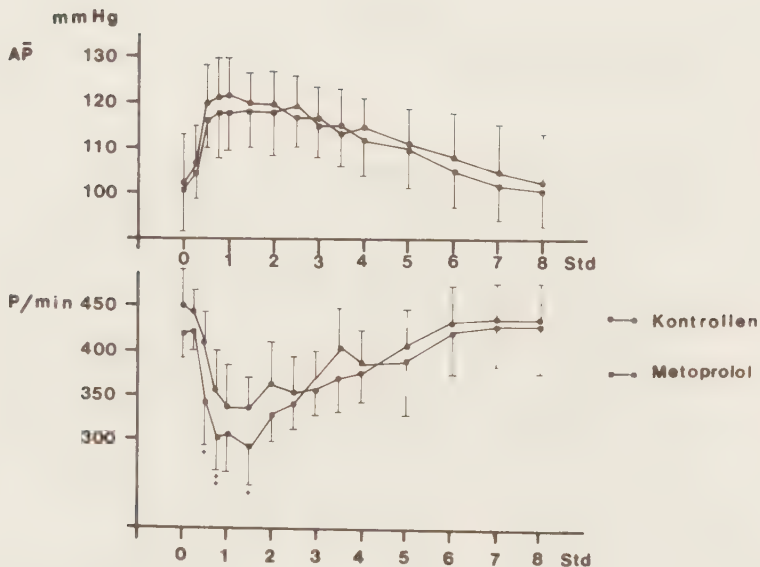


Abb. 25

Arterieller Mitteldruck (AP) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW + SD bei Gruppe IV/c/5 nach Injektion von Metoprolol 500 µg/kg 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion im Vergleich zur Kontrollgruppe (I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrollgruppe (I/5).

+ p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001.

IV. Arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz nach Metoprolol.

Untersuchung nach Protokoll B.

(Gruppe IV c/7)

Der Verlauf des arteriellen Mitteldruckes zeigt bei der Metoprolol-Dosis von $2 \times 500 \mu\text{g/kg}$ $1/4$ und 4 Std. nach Glycerin-Injektion keinen Unterschied zur Gruppe I/5. Unmittelbar nach Metoprolol-Injektion kam es zum Abfall der Pulsfrequenz zwischen der 30. und 90. Minute nach Glycerin-Injektion war die Pulsfrequenz signifikant niedriger als bei der Gruppe I/5. Danach stieg die Pulsfrequenz kontinuierlich an und erreichte den Ausgangswert von 400 ± 35 /min in der 6. Stunde. Die 2. Metoprolol-Injektion in der 4. Std. nach Glycerin-Injektion war von keinem erneuten Frequenzabfall begleitet.

V. Untersuchungen mit Dopamin

1. Untersuchungen nach Protokoll A (Gruppen V/1-4, Tabellen 27 - 30).

Eine Infusion von Dopamin in der Dosierung zwischen 0,8 und $3,2 \mu\text{g/kg/min}$ während 8 Std. nach Glycerin-Injektion veränderte in Periode 1 oder 2 nicht das

Harnvolumen, die Gesamtsolutaausscheidung und die Natrium-Ausscheidung gegenüber der Vergleichsgruppe I/3. In allen untersuchten Gruppen wichen die Serum-Kreatinin - und Harnstoff-Konzentration 24 Stunden nach Glycerin-Injektion nicht von der Vergleichsgruppe I/3 ab.

Wurde gleichzeitig zur 8-stündigen Dopamin-Infusion in der Dosierung von $0,8 \mu\text{g/kg/min}$ während der ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion 4,8 ml Serum infundiert, so ergab sich zur Gruppe mit alleiniger Serum-Infusion kein Unterschied. 24 Stunden nach Glycerin-Injektion waren die Harnstoff-Werte weder gegenüber der Gruppe I/3, noch gegenüber der Gruppe mit alleiniger Serum-Infusion (II/2) different.

Blutdruck und Pulsfrequenz unter Dopamin-Infusion
Untersuchung nach Protokoll B
(Gruppe V/5)

Bei einer Dosierung von $0,8 \mu\text{g/kg/min}$ während 8 Stunden nach Glycerin-Injektion ergab sich gegenüber der Vergleichsgruppe I/4 im Verlaufe der Untersuchungszeit weder bezüglich des Blutdrucks, noch bezüglich der Pulsfrequenz ein Unterschied.

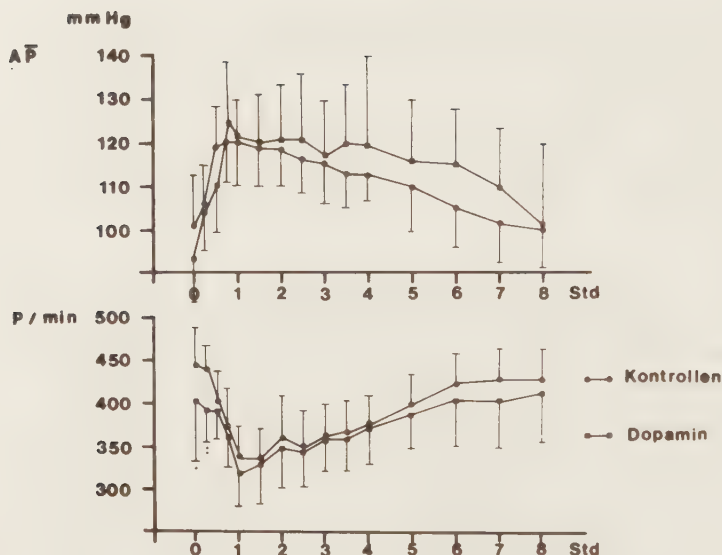


Abb. 26

Arterieller Mitteldruck ($\overline{AP}$) und Pulsfrequenz (P) während 8 Std. nach Glycerin-Injektion. Angegeben MW + SD bei Gruppe V/5 mit i.v.-Infusion von Dopamin ($0,8 \mu\text{g/kg/min}$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (I/5).

+ signifikant verschieden von Kontrollgruppe (I/5).

+ $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Tab. 2

Urinvolumen (V), Urinosmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode I (0 - 8 Std. nach i.m. -Injektion von isotoner NaCl-Lösung bzw. 50 % Glycerin-Lösung).

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/l 8 Std.	U-urea mg / 8 Std.
I/1 0,9% NaCl i.m.	8	2,5 ± 1,3	988 ± 259	2,3 ± 1,0	0,34 ± 0,2	79 ± 32
I/3 Glycerin i.m.	16	2,7 ± 2,3	582*** ± 109	1,6 ± 1,4	0,02*** ± 0,02	25*** ± 29

*** signifikant verschieden von Gruppe I/1; p < 0,001.

Tab. 3

Urinvolumen (V), Osmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V), Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode 2 (8 - 24 Std. nach Injektion von isotoner Kochsalzlösung bzw. 50 % Glycerin-Lösung).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/ 16 Std.	U-Na ⁺ · V mval/16 Std.	U-urea · V mg / 16 Std.
I/1 0,9 % NaCl i.m.	8	7,4 ± 4,9	910 ± 457	4,9 ± 0,9	0,26 ± 0,09	196 ± 38
I/3 * Glycerin i.m.	16	10,8 ± 7,2	304*** ± 165	2,4*** ± 1,4	0,16* ± 0,11	*** 64 ± 49

* signifikant verschieden von Gruppe I/1; * = p < 0,05; *** = p < 0,001.

Tab. 4

Kreatinin, Harnstoff, Osmolalität, Natrium im Serum sowie Hämatokrit 24 Std. nach i.m.-Injektion von isotoner Kochsalzlösung bzw. 50 % Glycerin.
MW $\pm$ SD, n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Osmolalität mosmol/kg	Natrium mval/l	Hämatokrit %
I/1 0,9 % NaCl i.m.	8	0,76 $\pm$ 0,1	34 $\pm$ 8	301 $\pm$ 6	143 $\pm$ 2	47,5 $\pm$ 1,2
I/3 Glycerin i.m.	16	*** 2,80 $\pm$ 0,8	*** 211 $\pm$ 55	* 317 $\pm$ 18	*** 126 $\pm$ 10	*** 39,4 $\pm$ 2,5

* signifikant verschieden von Gruppe I/1; * = $p < 0,05$; *** = $p < 0,001$.

Tab. 5

Serum-Osmolalität (3-osmol), Haematokrit (Ht), Haemoglobin-Konzentration des einzelnen Erythrocyts (Hb-E), mittleres Erythrocytenvolumen (MCV) vor und nach einer 24-stündigen Dehydrierung sowie 2 und 24 Std. nach Glycerin-Injektion im Anschluß an die 24 -stündige Dehydrierungsperiode. Gewichtsänderungen der Tiere (Δ KG) gegenüber dem Ausgangsgewicht vor Dehydrierung. Untersuchung nach Protokoll E.

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Δ KG g	S-osmol osmol/kg	Ht %	Hb-E pg	MCV μ^3
E1 vor Dehydrierung	10	-	303 $\pm$ 8	43,8 [*] $\pm$ 1,7	32,3 $\pm$ 2,3	64,2 $\pm$ 4,75
E2 nach 24 -stündiger Dehydrierung	10	-25,6 $\pm$ 2,5	304 $\pm$ 9	47,3 $\pm$ 2,5	32,1 $\pm$ 0,88	66,9 $\pm$ 3,39
E3 2 Std. nach Glycerin	10	-24,1 $\pm$ 2,2	373 $\pm$ 20	54,7 ^{***} $\pm$ 4,5	30,3 ^{***} $\pm$ 0,95	70,6 $\pm$ 7,38
E3 24 Std. nach Glycerin	10	-26,4 $\pm$ 9,26	321 $\pm$ 17	39,0 ^{***} $\pm$ 2,0	32,0 $\pm$ 0,96	70,9 $\pm$ 8,44

* signifikant verschieden von Gruppe E2; * p < 0,05; *** p < 0,001

Tab. 6

Einfluß einer Infusion von isotoner Kochsalzlösung bzw. Serum jeweils 4,8 ml in den ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Harnvolumen (V), Urinosmolarität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	U-urea · V mg/8 Std.
I/4 Kontrolle	16	2,7 ± 2,3	582 ± 109	1,6 ± 1,4	0,01 ± 0,02	25 ± 29
II/1 0,9 % NaCl 4,8 ml/4 Std.	12	3,7 ± 2,1	680 ± 200	2,6 ± 1,6	0,11 [*] ± 0,15	31 ± 28
II/2 Serum 4,8 ml/4 Std.	12	5,6 [*] ± 2,8	547 ± 144	3,4 [*] ± 2,4	0,30 ^{***} ± 0,19	42 ± 33

signifikant verschieden von Kontrolle

* p < 0,05 ; *** p < 0,001

Tab. 7

Einfluß einer Infusion von isotoner Kochsalzlösung bzw. Serum jeweils 4,8 ml in den ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Harnvolumen (V), Urinosmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/16 Std.	U-Na ⁺ · V mval/16 Std.	U-urea · V mg/16 Std.
I/3 Kontrolle	16	10,8 ± 7,2	304 ± 165	2,5 ± 1,4	0,16 ± 0,11	64 ± 49
II/1 0,9 % NaCl 4,8 ml/4 Std.	12	13,6 ± 9,0	250 ± 102	3,2 ± 1,6	0,33 ± 0,17	76 ± 40
II/2 Serum 4,8 ml/4 Std.	12	14,2 ± 10,1	235 ± 73	2,8 ± 1,5	0,25 ± 0,18	64 ± 54

Tab. 8

Einfluß einer Infusion von isotoner Kochsalzlösung bzw. Serum von jeweils 4,8 ml in den ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Kreatinin, Harnstoff, Osmolalität, Natrium i.S. sowie Haematokrit (Ht) 24 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Osmolalität mosmol/kg	Natrium mval/l	Ht %
I/3 Kontrolle	16	2,8 $\pm$ 0,8	211 $\pm$ 55	317 $\pm$ 17	126 $\pm$ 10	39,4 $\pm$ 2,5
II/1 0,9 % NaCl 4,8 ml/4 Std.	12	3,2 $\pm$ 1,7	222 $\pm$ 88	320 $\pm$ 17	129 $\pm$ 8	39,3 $\pm$ 3,2
II/2 Serum 4,8 ml/4 Std.	12	2,7 $\pm$ 0,9	186 $\pm$ 54	310 $\pm$ 18	131 $\pm$ 7	39,0 $\pm$ 3,2

Tab. 9

Einfluß einer Infusion von 4,8 ml nieder- bzw. hochmolekularer HÄS (MG 40.000 bzw. 450.000) in den ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Urinosmolalität (U-osmol), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol · V); Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	U-urea · V mg/8 Std.
I/3 Kontrolle	16	2,7 ± 2,3	582 ± 109	1,6 ± 1,4	0,02 ± 0,02	25 + ± 29
II/4 HÄS 40.000	11	4,6 * ± 2,0	677 ± 156	3,2 *** ± 1,5	0,07 ++ ± 0,07	39 ± 25
II/3 HÄS 450.000	10	6,8 *** ± 3,2	597 ± 102	4,2 *** ± 2,4	0,24 *** ± 0,14	49 ± 14

* signifikant verschieden von Kontrollgruppe

+ signifikant verschieden von HÄS 450.000

* bzw. + = p < 0,05

** bzw. ++ = p < 0,01

*** bzw. +++ = p < 0,001

Tab. 10

Einfluß einer Infusion von 4,8 ml nieder- bzw. hochmolekularer HÄS (MG 40.000 bzw. 450.000) während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Urinosmolalität (U-osmol), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung in Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/16 Std.	U-Na ⁺ · V mval/116 Std.	U-urea · V mg/16 Std.
I/3 Kontrolle	16	10,8 ± 7,2	304 ± 165	2,5 ± 1,4	0,16 ± 0,11	64 ± 49
II/4 HÄS 40.000	11	13,2 ± 8,5	296 ± 138	3,5 ± 2,2	0,18 ± 0,04	86 ± 80
II/3 HÄS 450.000	10	7,5 ± 4,7	295 ± 81	2,1 ± 1,0	0,22 ± 0,11	49 ± 38

Tab. 11

Einfluß einer Infusion von nieder- bzw. hochmolekularer HÄS (MG 40.000 bzw. 450.000) in den ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Kreatinin, Harnstoff, Osmolalität, Natrium i.S. und Hämatokrit 24 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Osmolalität mosmol/kg	Natrium mval/l	Hämatokrit %
I/3 Kontrolle	16	2,8 $\pm$ 0,8	211 $\pm$ 55	317 $\pm$ 18	126 $\pm$ 10	39,4 $\pm$ 2,5
II/4 HÄS 40.000	11	2,4 $\pm$ 1,1	145 ⁺ $\pm$ 70	311 $\pm$ 26	133 $\pm$ 9	39,6 $\pm$ 2,2
II/3 HÄS 450.000	10	3,2 $\pm$ 0,8	216 $\pm$ 64	315 $\pm$ 12	134 $\pm$ 4	39,5 $\pm$ 1,0

+ signifikant verschieden von HÄS 450.000 $p < 0,05$

* signifikant verschieden von Kontrolle $p < 0,05$

Tab. 12

Einfluß einer α -Blockade mit Phentolamin bzw. Phenoxybenzamin und die Kombination einer β -Blockade mit Phentolamin mit gleichzeitiger α -Blockade mit Propranolol bzw. gleichzeitiger Zufuhr eines A II-Antagonisten (Saralasin).
 Urin-Volumen (V), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol : V), Urinnatrium-Konzentration (U-Na⁺)
 0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion, Serum-Harnstoff 8 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ mval/l	S.-Harnstoff mg%
I/3 Kontrolle	11	5,9 $\pm$ 1,6	5,3 $\pm$ 1,9	12 $\pm$ 10	81 $\pm$ 26
III/3 Phentolamin 5 μ g/kg/min	10	2,7 *** $\pm$ 2,3	2,0 *** $\pm$ 2,0	9 $\pm$ 3	115 * $\pm$ 32
III/4 Phenoxybenzamin 2 x 250 μ g/kg	10	3,1 ** $\pm$ 1,9	2,4 ** $\pm$ 1,6	8 $\pm$ 3	105 * $\pm$ 22
III/6 Phentolamin 5 μ g/kg/min + Docieton 2 x 500 μ g/kg	7	2,8 * $\pm$ 3,3	2,1 *** $\pm$ 2,5	8 $\pm$ 4	95 $\pm$ 23
III/5 Phentolamin 5 μ g/kg/min + Saralasin 10 μ g/kg/min	6	1,9 *** $\pm$ 1,9	1,6 *** $\pm$ 1,9	16 $\pm$ 8	124 ** $\pm$ 17

* signifikant verschieden von Kontrolle; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tab. 13

Einfluß einer Infusion von Phentolamin auf Harnvolumen (V) und Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) in Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion) und Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion) sowie Serum-Harnstoff am Ende der Periode 2. Infusion von Phentolamin bis zur 8. Std., Infusion von 4,8 ml Serum bis zur 4. Std. nach Glycerin-Injektion.

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Periode 1		Periode 2			S.-Harnstoff mg%
		V ml/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	V ml/16 Std.	U-Na ⁺ · V mval/16 Std.		
I/3 Kontrolle	16	2,7 ± 2,3	0,02 ± 0,02	10,8 ± 7,2	0,16 ± 11	211 ± 55	
III/1 Phentolamin 5 µg/kg/min	12	3,2 ± 2,6	0,03 ± 0,03	5,2 ± 2,7	0,16 ± 0,13	217 ± 58	
II/2 Serum 4,8 ml/4 Std.	12	5,6 + ± 2,8	0,30 ± 0,19	14,2 ± 10,1	0,25 ± 0,18	186 ± 54	
III/2 Phentolamin 5 µg/kg/min + Serum 4,8 ml/ 4 Std.	12	5,3 ± 3,7	0,24 ± 0,24	7,6 ± 11,1	0,13 ± 0,16	228 ± 52	

+ signifikant verschieden von Kontrolle; p < 0,05.

Tab. 14

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Pindolol, Propranolol bzw. Metoprolol 1/4 und 4 Std. nach i.m. von isotoner Kochsalzlösung 10 ml/kg nach einer 24 stündigen Dehydrierungsperiode auf Urinvolumen (V), Urinosmolarität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Urinnatrium-Konzentration (U-Na⁺) und Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) während Periode (0 - 8 Std. nach Injektion).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol mosmol/kg	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ mval/l	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.
I/2 Kontrolle	11	2,85 ± 1,0	964 ± 154	2,65 ± 0,73	123 ± 19	0,356 ± 0,14
IV b 1 Pindolol 2 x 50 µg/kg	10	1,17 *** ± 0,87	1277 * ± 326	1,54 * ± 0,98	98 ± 33	0,15 ** ± 0,17
IV a 1 Propranolol 2 x 250 µg/kg	12	3,05 ± 0,8	914 ± 273	2,59 ± 0,37	108 ± 30	0,36 ± 0,15
IV c 1 Metoprolol 2 x 500 µg/kg	10	3,36 ± 1,59	904 ± 181	2,91 ± 1,23	96 ± 30	0,308 ± 24

* signifikant verschieden von Kontrolle; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tab. 15

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Propranolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	U-urea · V mg/8 Std.
I/3 Kontrollen	16	2,7 ± 2,3	1,6 ± 1,4	0,02 ± 0,02	25 ± 29
IV a 2 Propranolol 2 x 125 µg/kg	16	5,1 ** ± 2,2	3,2 ** ± 1,9	0,03 ± 0,02	43 ± 29
IV a 3 Propranolol 2 x 250 µg/kg	15	4,5 ± 1,2	2,6 * ± 0,9	0,03 ± 0,02	31 ± 14
IV a 4 Propranolol 2 x 500 µg/kg	10	0,34 *** ± 0,6	0,24 *** ± 0,5	0,01 * ± 0,01	3 * ± 6

* signifikant verschieden von Kontrolle; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tab. 16

Einfluß einer zweimaligen i.v.-Injektion von Propranolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol . V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺.V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea . V) in Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW $\pm$ SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol . V mosmol/16 Std.	U-Na ⁺ . V mval/16 Std.	U-urea . V mg/16 Std.
I/3 Kontrolle	16	10,8 $\pm$ 7,2	2,6 $\pm$ 1,4	0,16 $\pm$ 0,11	65 $\pm$ 49
IV a 2 Propranolol 2 x 125 μ g/kg	15	12,8 $\pm$ 9,1	2,9 $\pm$ 2,6	0,15 $\pm$ 0,16	59 $\pm$ 0,40
IV a 3 Propranolol 2 x 250 μ g/kg	14	7,8 $\pm$ 7,2	2,2 $\pm$ 1,2	0,13 $\pm$ 0,12	61 $\pm$ 41
IV a 4 Propranolol 2 x 500 μ g/kg	10	3,6 ** $\pm$ 4,5	1,0 ** $\pm$ 1,3	0,07 $\pm$ 0,14	27 $\pm$ 45

** signifikant verschieden von Kontrolle ; p < 0,01.

Tab. 17

Einfluß einer Injektion von Propranolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Kreatinin, Harnstoff, Natrium im Serum und Haematokrit (Ht) 24 Std. nach Glycerin-Injektion.
 MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Natrium mval/l	Ht %
I/3 Kontrolle	16	2,8 $\pm$ 0,8	211 $\pm$ 55	126 $\pm$ 10	39,4 $\pm$ 2,4
IV a 2 Propranolol 2 x 125 μ g/kg	15	2,7 $\pm$ 1,1	177 $\pm$ 97	137 *** $\pm$ 7	40,5 $\pm$ 3,0
IV a 3 Propranolol 2 x 250 μ g/kg	14	3,0 $\pm$ 0,8	219 $\pm$ 96	135 *** $\pm$ 5	39,4 $\pm$ 1,6
IV a 4 Propranolol 2 x 250 μ g/kg	10	4,1 *** $\pm$ 1,1	345 *** $\pm$ 60	131 $\pm$ 7	39,4 $\pm$ 4,9

* signifikant verschieden von Kontrolle; ** $<$ p 0,01; *** p $<$ 0,001.

Tab. 18

Einfluß einer zweimaligen i.v.-Injektion von Pindolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V mosmol/l	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	U-urea · V mg/8 Std.
I/3 Kontrolle	16	2,7 ± 2,3	1,6 ± 1,4	0,02 ± 0,02	25 ± 29
IV b 2 Pindolol 2 x 25 µg/kg	18	3,9 ± 3,2	2,3 ± 2,2	0,04 ± 0,03	24 ± 23
IV b 3 Pindolol 2 x 50 µg/kg	12	1,5 ± 2,4	1,8 ± 3,1	0,02 ± 0,03	11 ± 21
IV b 4 Pindolol 2 x 100 µg/kg	10	0,7 * ± 1,1	0,28 ** ± 0,5	0,02 ± 0,03	7 ± 12

* signifikant verschieden von Kontrolle; * p < 0,05; ** p < 0,01.

Tab. 19

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Pindolol $1/4$ und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol . V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ . V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea . V) während Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol . V mosmol/ 16Std.	U-Na ⁺ . V mval/16 Std.	U-urea . V mg/16 Std.
I/3	16	10,8	2,6	0,16	65
Kontrolle		$\pm 7,2$	$\pm 1,4$	$\pm 0,11$	± 49
IV b 2	18	6,3	1,5	0,10	39
Pindolol 2 x 25 µg/kg		$\pm 8,2$	$\pm 1,5$	$\pm 0,09$	± 47
IV b 3	12	2,3 ***	0,8 ***	0,05 **	14 **
Pindolol 2 x 50 µg/kg		$\pm 2,8$	$\pm 0,8$	$\pm 0,05$	± 18
IV b 4	10	2,9 ***	0,7 ***	0,12	24 *
Pindolol 2 x 100 µg/kg		$\pm 2,8$	$\pm 0,6$	$\pm 0,11$	± 23

* signifikant verschieden von Kontrolle; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tab. 20

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Pindolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Kreatinin, Harnstoff, Natrium im Serum und Haematokrit (Ht) 24 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Natrium mval/l	Ht %
I/3	16	2,8 $\pm$ 0,8	211 $\pm$ 55	126 $\pm$ 10	39,4 $\pm$ 2,4
Kontrolle					
IV b 2	18	3,5 $\pm$ 1,3	200 $\pm$ 56	132 $\pm$ 7	37,7 $\pm$ 2,3
Pindolol 2 x 25 μ g/kg					
IV b 3	12	4,1 *** $\pm$ 0,9	263 * $\pm$ 62	128 $\pm$ 6	37,0 * $\pm$ 2,0
Pindolol 2 x 50 μ g/kg					
IV b 4	10	4,5 *** $\pm$ 1,0	265 * $\pm$ 41	124 $\pm$ 6	36,5 * $\pm$ 3,1
Pindolol 2 x 100 μ g/kg					

* signifikant verschieden von Kontrolle; * $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

Tab. 21

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Metoprolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) in Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	U-urea · V mg/8 Std.
I/3 Kontrolle	16	2,7 ± 2,3	1,6 ± 1,4	0,02 ± 0,02	25 ± 29
IV c 2 Metoprolol 2 x 250 µg/kg	12	2,8 ± 1,2	1,4 ± 0,8	0,03 ± 0,02	16 ± 11
IV c 3 Metoprolol 2 x 500 µg/kg	12	5,0 * ± 2,4	3,1 * ± 1,7	0,04 ± 0,03	44 ± 25
IV c 4 Metoprolol 2 x 1000 µg/kg	12	3,7 ± 2,7	2,5 ± 1,9	0,04 ± 0,02	35 ± 30

* signifikant verschieden von Kontrolle; p < 0,05.

Tab. 22

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Metoprolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Urinvolumen (V), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) während Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol · V mosmol/16 Std.	U-Na ⁺ · V mval/16 Std.	U-urea · V mg/ 16 Std.
I/3	16	10,8	2,6	0,16	65
Kontrolle		± 7,2	± 1,4	± 0,11	± 49
IV c 2 Metoprolol 2 x 250 µg/kg	12	8,1	2,4	0,13	66
		± 4,7	± 1,3	± 0,08	± 50
IV c 3 Metoprolol 2 x 500 µg/kg	12	13,8	3,7	0,25	99
		± 10,0	± 2,0	± 0,22	± 77
IV c 4 Metoprolol 2 x 1000 µg/kg	12	11,6	3,0	0,12	91
		± 8,7	± 1,6	± 0,06	± 58

Tab. 23

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Metoprolol 1/4 und 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Kreatinin, Harnstoff, Natrium im Serum und Haematokrit (Ht) 24 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Natrium mval/l	Ht %
I/3 Kontrolle	16	2,8 $\pm$ 0,8	211 $\pm$ 55	126 $\pm$ 10	39,4 $\pm$ 2,4
IV c 2 Metoprolol 2 x 250 μ g/kg	12	3,4 $\pm$ 0,7	234 $\pm$ 41	132 $\pm$ 3,5	39,4 $\pm$ 1,4
IV c 3 Metoprolol 2 x 500 μ g/kg	12	2,5 $\pm$ 0,6	200 $\pm$ 42	138 $\pm$ 6	40,5 $\pm$ 2,4
IV c 4 Metoprolol 2 x 1000 μ g/kg	12	3,1 $\pm$ 1,1	217 $\pm$ 79	132 $\pm$ 7	39,5 $\pm$ 2,1

Tab. 24

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Metoprolol 1/4 und 4 Stunden nach Glycerin-Injektion bei Infusion von 4,8 ml isotoner NaCl-Lösung (Gruppe IV c/5) bzw. Serum (Gruppe IV c/6) während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion auf Harnvolumen (V), Gesamtsolutaabscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (N-Na · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion). Im Vergleich Gruppen II/1 und II/2.

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere

Gruppe	n	V ml/8 Std.	U-osmol · V mosmol/8 Std.	U-Na ⁺ · V mval/8 Std.	U-urea · V mg/8 Std.
II/1 4,8 ml 0,9% NaCl	12	3,7 ± 2,1	2,6 ± 1,8	0,11 ⁺⁺ ± 0,15	31 ± 28
IV c /5 4,8 ml 0,9% NaCl + Metoprolol 2 x 500 µg/kg	12	5,7 ⁺⁺ ± 3,0	4,1 ⁺⁺ ± 2,3	0,10 ⁺⁺ ± 0,10	55 ⁺ ± 30
II/2 4,8 ml Serum	12	5,6 ⁺⁺ ± 2,8	3,4 ⁺⁺ ± 2,4	0,29 ⁺⁺ ± 0,18	42 ± 33
II c /6 4,8 ml Serum + Metoprolol 2 x 500 µg/kg	11	6,0 ⁺⁺ ± 2,3	3,7 ⁺⁺⁺ ± 1,4	0,23 ⁺⁺ ± 0,12	44 ± 23

+ signifikant verschieden von Gruppe I/3; + p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001.

Tab. 25

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Metoprolol 1/4 und 4 Stunden nach Glycerin-Injektion bei zusätzlicher Infusion von 4,8 ml isotoner NaCl-Lösung (Gruppe IV c/5) bzw. Serum (Gruppe IV c/6) während 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf Harnvolumen (V), Gesamtsoluta-ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea · V) während Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion). Im Vergleich Gruppen II/1 sowie II/2.

MW ± SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V ml/16 Std.	U-osmol · V mosmol/16 Std.	U-Na ⁺ · V mval/16 Std.	U-urea · V mg/16 Std.
II/1 4,8 ml 0,9% NaCl	12	13,6 ± 9,0	3,2 ± 1,6	0,34 ± 0,17	76 ± 40
IV c/5 4,8 ml 0,9% NaCl + Metoprolol 2 x 500 µg/kg	12	16,6 ± 7,7	4,9 ⁺⁺ * ± 1,7	0,39 ⁺⁺ ± 0,21	141 ⁺⁺ * ± 74
II/2 4,8 ml Serum	12	14,2 ± 10,2	2,7 ± 1,5	0,25 ± 0,18	64 ± 54
II/c/6 4,8 ml Serum + Metoprolol 2 x 500 µg/kg	11	20,1 ± 11,7	3,1 ± 1,3	0,27 ± 0,18	90 ± 70

+ signifikant verschieden von Gruppe I/3 + bzw. * p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001.
* signifikant verschieden von Gruppe II/1

Tab. 26

Einfluß einer zweimaligen Injektion von Metoprolol 1/4 und 4 Stunden nach Glycerin-Injektion bei zusätzlicher Infusion von 4,8 ml isotoner NaCl-Lösung (Gruppe IV c/5) bzw. Serum (Gruppe IV c/6) während 4 Std. nach Glycerin-Injektion auf die Serum-Konzentration von Kreatinin, Harnstoff, Natrium sowie den Haematokrit 24 Std. nach Glycerin-Injektion. Im Vergleich zur Gruppe II/1 und II/2.

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Natrium mval/l	Haematokrit %
II/1 4,8 ml 0,9% NaCl	12	3,2 $\pm$ 1,7	222 $\pm$ 88	129 $\pm$ 8	39,2 $\pm$ 3,2
IV c/5 4,8 ml 0,9% NaCl + Metoprolol 2 x 500 µg/kg	12	⁺ 2,0* $\pm$ 0,9	⁺⁺ 140* $\pm$ 60	⁺⁺⁺ 141*** $\pm$ 4	⁺ 41,9* $\pm$ 2,4
II/2 4,8 ml Serum	12	2,7 $\pm$ 0,9	186 $\pm$ 54	131 $\pm$ 7	38,9 $\pm$ 3,4
II c/6 4,8 ml Serum + Metoprolol 2 x 500 µg/kg	14	⁺ 2,1 $\pm$ 0,6	⁺⁺ 150 $\pm$ 47	⁺⁺ 137 $\pm$ 9	39,3 $\pm$ 5,3

+ signifikant verschieden von Gruppe I/3
* signifikant verschieden von Gruppe II/1
+ bzw. * p < 0,05; ++ p < 0,01;
+++ bzw. *** p < 0,001.

Tab.27

Einfluß einer Infusion von Dopamin während Periode 1 auf Harnvolumen (V), Urinosmolalität (U-osmol), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol · V) und Natriumausscheidung (U-Na⁺ · V) während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerininjektion).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V	U-osmol	U-osmol · V	U-Na ⁺ · V
I/3 Kontrolle	16	2,7 ± 2,3	582 ± 109	1,6 ± 1,4	0,02 ± 0,02
V/1 Dopamin 0,8 µg/kg/min	12	3,0 ± 2,7	634 ± 135	1,9 ± 1,8	0,04 ± 0,04
V/2 Dopamin 1,6 µg/kg/min	12	3,6 ± 2,6	600 ± 214	2,2 ± 1,7	0,03 ± 0,02
V/3 Dopamin 3,2 µg/kg/min	12	2,9 ± 2,8	613 ± 169	2,0 ± 1,9	0,03 ± 0,02

Tab.28

Einfluß einer Infusion von Dopamin während Periode 1 auf Harnvolumen (V), Urin-osmolalität (U-osmol), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol · V), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ · V) während Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion).

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	V	U-osmol	U-osmol · V	U-Na ⁺ · V
I/3 Kontrolle	16	10,8 ± 7,2	304 ± 165	2,5 ± 1,4	0,16 ± 0,11
V/1 Dopamin 0,8 µg/kg/min	12	7,0 ± 5,1	285 ± 72	2,2 ± 2,0	0,16 ± 0,14
V/2 Dopamin 1,6 µg/kg/min	12	10,6 ± 9,1	295 ± 67	2,8 ± 2,0	0,21 ± 0,17
V/3 Dopamin 3,2 µg/kg/min	12	7,3 ± 6,9	255 ± 88	2,3 ± 1,6	0,15 ± 0,16

Tab. 29

Einflußseher Dopamin - Infusion während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion)
auf Kreatinin, Harnstoff im Serum und Haematokrit 24 Std. nach Glycerin-Injektion.

MW $\pm$ SD ; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Haematokrit %
I/3 Kontrolle	16	2,8 $\pm$ 0,8	211 $\pm$ 55	39,4 $\pm$ 2,5
V/1 Dopamin 0,8 μ g/kg/min	12	3,7 $\pm$ 1,4	258 $\pm$ 88	39,5 $\pm$ 2,7
V/2 Dopamin 1,6 μ g/kg/min	12	3,0 $\pm$ 1,6	209 $\pm$ 104	40,0 $\pm$ 2,0
V/3 Dopamin 3,2 μ g/kg/min	12	3,3 $\pm$ 1,5	210 $\pm$ 72	40,8 $\pm$ 2,4

Tab. 30

Harnvolumen (V) und Natrium-Ausscheidung ($U-Na^+ \cdot V$) während Periode 1 (0 - 8 Std. nach Glycerin-Injektion) und Periode 2 (8 - 24 Std. nach Glycerin-Injektion) sowie Serum-Harnstoff am Ende von Periode 2 bei Tieren mit Infusion von 4,8 ml Serum bis zur 4. Stunde nach Glycerin-Injektion und bei einer 2. Gruppe von Tieren mit Infusion von 4,8 ml Serum während der ersten 4 Std. nach Glycerin-Injektion und Infusion von Dopamin während Periode 1.

$MW \pm SD$; n = Anzahl der Tiere.

Gruppe	n	Periode 1		Periode 2		Harnstoff mg%
		V ml/8 Std.	$U-Na^+ \cdot V$ mval/8 Std.	V ml/16 Std.	$U-Na^+ \cdot V$ mval/16 Std.	
II/2 Serum	12	5,6 $\pm$ 2,8	0,30 $\pm$ 0,19	14,2 $\pm$ 10,1	0,25 $\pm$ 0,18	186 $\pm$ 54
V/4 Serum + Dopamin 0,8 μ g/kg/min	12	4,0 $\pm$ 2,8	0,23 $\pm$ 0,25	7,3 $\pm$ 7,0	0,21 $\pm$ 0,20	184 $\pm$ 68

Klinische Untersuchungen.

1. Nierenfunktion der Patienten mit akutem Nierenversagen (Gruppen I - III) bei Klinikaufnahme.

Die Befunde sind in Tabelle 31 zusammengefasst. Die Höhe der Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff war in den Behandlungsgruppen I und II bei Klinikaufnahme nicht signifikant voneinander unterschieden, eine signifikant höhere Serum-Kreatinin-Konzentration fand sich in der Gruppe III a mit $10,2 \pm 2,7$ mg% gegenüber der Gruppe I mit $6,6 \pm 3,3$ mg%. Gegenüber der Gruppe I war die Serum-Harnstoff-Konzentration in Gruppe III a mit 285 ± 112 mg% gegenüber 190 ± 50 mg% signifikant erhöht. Die Patienten der Gruppe I wiesen gegenüber der Gruppe II a und II b eine signifikant höhere Spontandiurese auf. 25 % aller 117 Patienten hatten bei der Klinikaufnahme eine Stundendiurese von 30 ml.

2. Einfluß einer hypertonen Kochsalzzufuhr auf die Nierenfunktion bei Patienten der Gruppe I.

Die Ursachen des akuten Nierenversagens bei 20 Patienten der Gruppe I sind in Tab. 32 dargestellt.

Tab. 32

Ursachen des akuten Nierenversagens bei 20 Patienten der Gruppe I.

	n
Sepsis	10
postoperativ	4
posttraumatisch	2
postportal	1
anaphylaktischer Schock	1
Enteritis	1
Magenausgangsstenose	1

Am Ende einer 6-stündigen Infusion von 3 % NaCl-Lösung war eine durchschnittlich positive Wasserbilanz von 1160 ± 400 ml und eine positive Natrium-Bilanz von 526 ± 193 mval/l erreicht. Der zentral-venöse Druck stieg von $0,6 \pm 2,6$ auf $4,6 \pm 2,7$ cmH₂O an (Tab. 33).

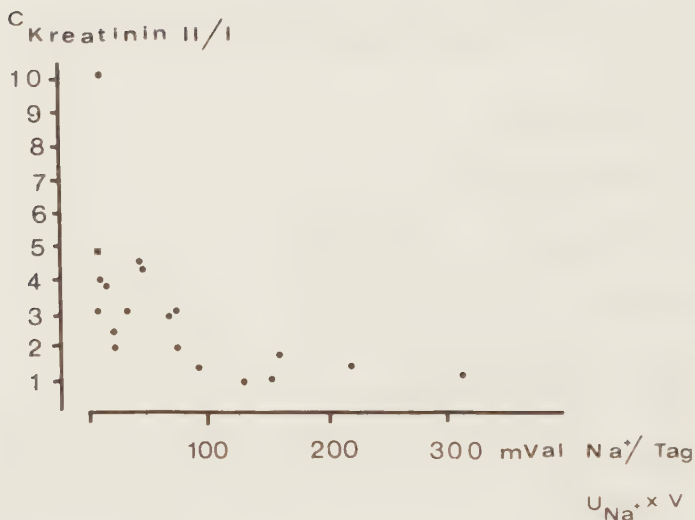


Abb. 27

Beziehung zwischen spontaner Natrium-Ausscheidung ($U_{\text{Na}^+} \cdot V$) zur Änderung der Kreatinin-Clearance ($C_{\text{Creat II/I}}$) nach Infusion von 3% NaCl-Lösung bei 19 Patienten mit akutem Nierenversagen (Gruppe I). Bei einer spontanen Natrium-Ausscheidung von weniger als 100 mval/die änderte sich die Kreatinin-Clearance nicht.

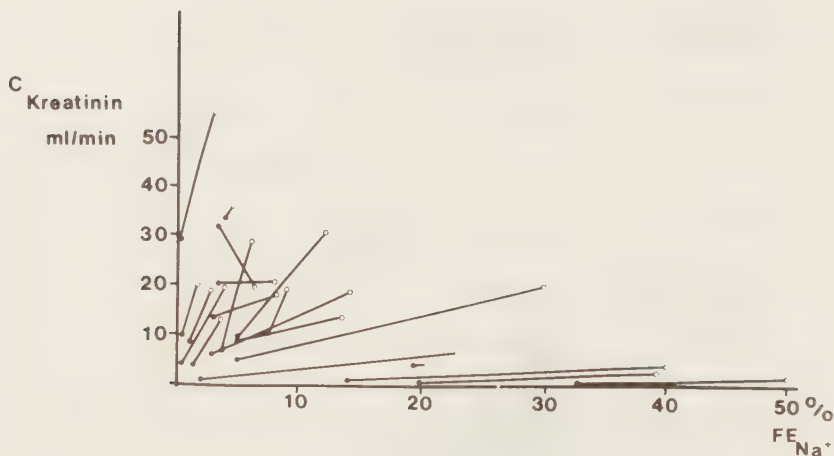


Abb. 28

Beziehung zwischen Kreatinin-Clearance (C-Creat) und fraktionaler Ausscheidung für Natrium ($FE-Na^+$) vor (Punkte) und nach (offene Kreise) einer Infusion von 3 % NaCl-Lösung bei 20 Patienten mit akutem Nierenversagen (Gruppe I siehe Tabelle 33).

Unter der Infusion kam es zum Anstieg der Diurese von 65 ± 62 ml/h auf 193 ± 115 ml/h, die Kreatinin-Clearance stieg signifikant von $8,8 \pm 8,8$ ml/min auf $15,9 \pm 9,1$ ml/min an. Der Urin-Plasmaquotient für Osmolalität änderte sich nicht, der Harn war vor und nach der Infusion nahezu isoton.

Die Natrium-Konzentration stieg von 56 ± 29 mval/l signifikant auf 95 ± 35 mval/l an. Zwischen der fraktionalen Ausscheidung für Wasser und der für Natrium ergab sich vor und nach der Salzzinfusion keine lineare positive Korrelation ($p = 0,001$). Nach der Kochsalzzinfusion war die Steigerung der Kreatinin-Clearance umso ausgeprägter, je kleiner die fraktionale Ausscheidung für Natrium vor der Infusion war (Abb. 27). Eine wesentliche Steigerung der Kreatinin-Clearance nach Kochsalzzinfusion konnte nur erreicht werden, wenn die spontane Natriurese niedrig war und weniger als 100mval/24 Std. entsprach (Abb. 28).

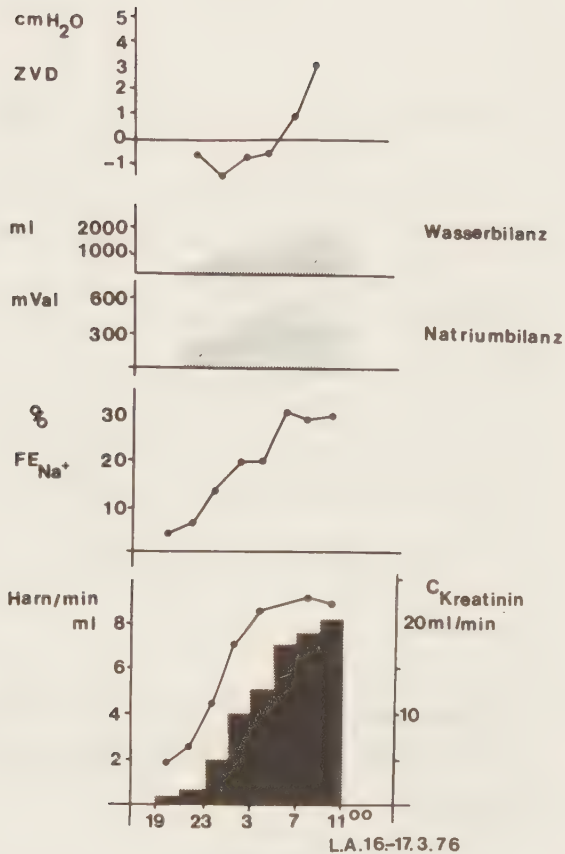


Abb. 29

Verlauf der Diurese (V), der Kreatinin-Clearance (C-Creat), der fraktionalen Ausscheidung für Natrium (FE-Na⁺) und des zentralvenösen Druckes (ZVD) während einer Infusion von 3 % NaCl-Lösung bei einer Patientin mit akutem Nierenversagen nach Sepsis und Verbrauchskoagulopathie. Angegeben ist die durch Infusion erzielte kumulative Natrium- und Wasserbilanz.

Abbildung 29 zeigt eine Einzelkasuistik:

Es handelt sich um eine 60-jährige Patientin (L.A.) mit einer Coli-Sepsis und Verbrauchs-koagulopathie. Sie wies bei der Übernahme aus einer auswärtigen Klinik eine arterielle Hypotension auf. Unter der erreichten positiven Wasser- und Salzbilanz entwickelte sich eine Polyurie, die Filtrationsleistung stieg an, die Patientin musste in der Folgezeit nicht dialysiert werden. Sie verstarb 14 Tage später mit normalisierter Nierenfunktion an der Grunderkrankung.

3. Einfluß einer Dopamin-Infusion auf die Nierenfunktion bei Patienten mit akutem Nierenversagen der Behandlungsgruppe II.

In den Gruppen II a+b ergab sich keine Änderung des Urin-Volumens vor und während der Dopamin-Infusion, die Stunden-Diurese bei den untersuchten 47 Patienten betrug bei Klinikaufnahme 24 ± 31 ml und während der Dopamin-Infusion 29 ± 58 ml. Nur bei 7 von 47 Patienten wurde eine Steigerung der Harnmenge beobachtet.

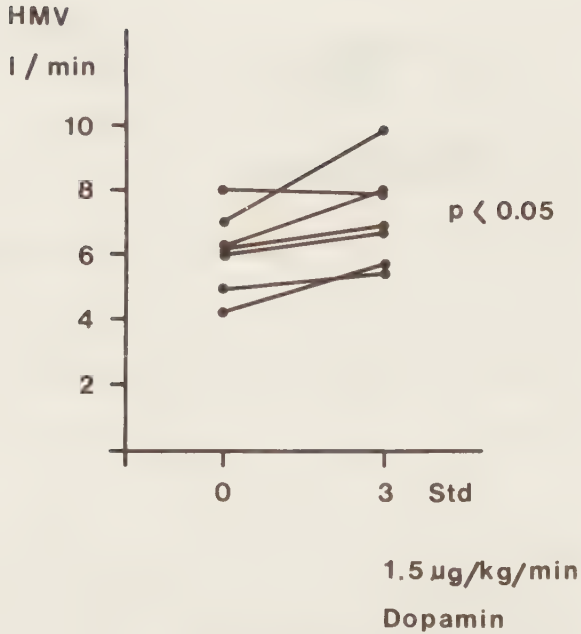


Abb. 30

Herzminutenvolumen (HMV) vor und nach einer dreistündigen Infusion von Dopamin (1,5 $\mu\text{g/kg/min}$ in 3 ml 0,9 % NaCl /h) bei 9 Patienten mit akutem Nierenversagen und manifestem Kreislaufschock oder Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die Zunahme des Herzminutenvolumens ist im gepaarten T-Test signifikant ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse bei 9 Patienten aus der Gruppe II b sind in den Tabellen 34 - 36 aufgeführt. Es ließ sich ein Anstieg des Herzminutenvolumens von 6,0 auf 6,6 ml/min erzielen (Abb. 30). Die Änderung war im paarweisen Vergleich signifikant. Nicht änderte sich der Pulmonalarterienmitteldruck und der zentral-venöse Druck. Bei 4 von 5 Patienten mit manifester arterieller Hypotension war der Blutdruck auf Werte über 100 mmHg systolisch angestiegen.

Die Diurese änderte sich nicht bei 6 Patienten mit bereits eingeschränkter Kreatinin-Clearance unter 12 ml/min. 4 Patienten blieben anurisch. Eine Zunahme der Diurese und der Kreatinin-Clearance wurde beim Patienten A.O. beobachtet, hier lag eine schwerste Herzinsuffizienz vor, die unter Dopamin-Zufuhr gebessert werden konnte. Bei 2 weiteren Patienten mit septischem Schock war die Niereninsuffizienz reversibel nach erfolgreicher Schockbehandlung nach Dopamin-Infusion.

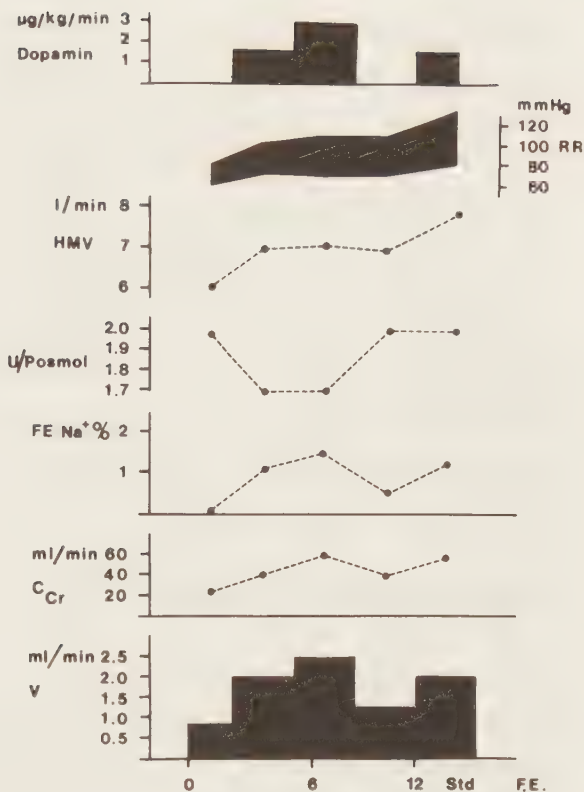


Abb. 31

Diurese (V), Kreatinin-Clearance (C-Cr) und fraktionale Ausscheidung für Natrium (FE-Na⁺) und Urin-Plasma-Quotient für Osmolalität (U/P-osmol), Herzminutenvolumen (HMV) und Blutdruck (RR) unter Infusion von Dopamin in verschiedener Dosierung bei einer Patientin mit akutem Nierenversagen nach septischem Schock und Pneumonie.

Der Verlauf der Patientin F.E. ist in Abb.31 dargestellt. Nach einer 3-stündigen Dopamin-Infusion von $1,5 \mu\text{g/kg/min}$ wurde das Herzminutenvolumen von 6 auf 7 ml/min erhöht, der Blutdruck erreichte 100 mmHg systolisch. Die Diurese stieg von $0,8 \text{ ml/min}$ auf 2 ml/min an. Der U/P-Quotient für Osmolalität fiel von 1,98 auf 1,7, die fraktionale Ausscheidung von Natrium erhöhte sich von 0,04 auf 1,3 %. Dabei erfolgte keinerlei Flüssigkeitszufuhr. Die Verdoppelung der Dopamin-Dosis ergab keine Änderung. Nach Beendigung der Dopamin-Zufuhr kam es zum Rückgang der Diurese, der Kreatinin-Clearance und der Natrium-Ausscheidung.

4. Prognose des akuten Nierenversagens

In der Tabelle 37 ist der Ausgang bei 117 Patienten mit akutem Nierenversagen aufgeschlüsselt nach 3 Behandlungsgruppen. Bei einer Gesamtlethalität von 55 % ist die Letalität in Gruppe I mit 38 % niedriger als in den Gruppen II und III. Die höchste Letalität fand sich in der Gruppe II bei Patienten mit erhöhtem Venendruck und klinisch manifesten cardialen und pulmonalen Komplikationen. Die Patienten der Behandlungsgruppe II waren zum Zeitpunkt des Todes überwiegend anurisch.

Tab. 31

Kumulative Wasser- und Natriumbilanz, Kreatinin-Clearance (C-Creatinin), Urin-natrium-Konzentration (U-Na⁺), Urin-Plasmaquotient für Osmolalität (U/P-osmol), Serum-Natrium-Konzentration (S-Na⁺), zentraler Venendruck (ZVD) und Diurese (V) vor und nach einer Infusion von 3 % Kochsalzlösung bei 20 Patienten der Gruppe I

		Vor Infusion	Nach Infusion
Wasserbilanz	ml		
Natriumbilanz	mval		
C-creatinin	ml/min	8,3 ± 8,8	15,9 ± 9,1 **
U-Na ⁺	mval/l	56 ± 29	95 ± 35 ***
U/P-osmol		0,98 ± 0,16	1,01 ± 0,15
S-Na ⁺	mval/l	136 ± 10	145 ± 9 **
ZVD	cm H ₂ O	0,6 ± 2,6	4,6 ± 2,7 ***
V	ml / Std.	65 ± 62	193 ± 115 ***

* signifikant verschieden von den Ausgangswerten vor Infusion.

** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tab. 33

Diurese (V), Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei Kliniksaufnahme bei 117 Patienten mit akutem Nierenversagen. Gruppe I: Zentraler Venendruck (ZV D) 6 cm H₂O, keine cardiopulmonalen Komplikationen. Gruppe II a: Cardiopulmonale Komplikationen bei ZVD 6 cm H₂O, Gruppe II b: ZVD 6 cm H₂O. Gruppe III: Dialyseindikation bei Aufnahme, a: ZVD 6 cm H₂O; b: ZVD 6 cm H₂O.

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Patienten.

Gruppe	n	ZVD cm H ₂ O	V ml / Std.	S.-Kreatinin mg%	S.-Harnstoff mg%
I	20	6	65 $\pm$ 68	6,6 $\pm$ 3,3	190 $\pm$ 50
II a	20	6	15 $\pm$ 18 **	8,8 $\pm$ 3,4 *	188 $\pm$ 68
II b	30	6	18 $\pm$ 27 **	6,5 $\pm$ 3,7	210 $\pm$ 109
III a	23	6	40 $\pm$ 49	10,2 $\pm$ 2,7 ***	285 $\pm$ 112 ***
III b	24	6	20 $\pm$ 32 *	9,4 $\pm$ 4,4 **	224 $\pm$ 114

* signifikant verschieden von Gruppe I; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tab. 34

Diagnosen bei 9 Patienten mit akutem Nierenversagen, bei denen der Effekt einer Dopamin-Infusion auf die Haemodynamik (siehe Tab. 36) und auf die Nierenfunktion (siehe Tab. 35) geprüft wurde. Zum Zeitpunkt der Untersuchung manifeste Kreislaufschock oder manifeste Herzinsuffizienz.

Geschlecht	Alter Jahre	Diagnose	im Verlauf dialysepflichtig	Ausgang
N.E. ♀	55	Sepsis	+	entlassen
F.D. ♀	36	Zustand nach Reanimation, Alveolarzell-Carcinom	+	verstorben
W.W. ♂	45	akute Pankreatitis	+	entlassen
S.K. ♀	46	postop. Peritonitis	+	verstorben
M.E. ♀	66	postop., incarc. Hernie	+	entlassen
M.I. ♀	34	Cholangitis	+	verstorben
A.O. ♂	69	Herzinfarkt, Mitralvitium	-	verstorben
F.E. ♀	20	septische Pneumonie	-	entlassen
C.W. ♀	49	Sepsis	-	entlassen

Tab. 35

Harnvolumen (V), Urinnatriumkonzentration (U-Na^+), Urinosmolalität (U-osmol) und Kreatinin-Clearance (C-Creatinin) während einer 3-stündigen Periode vor und während einer 3-stündigen Infusion von Dopamin ($1,5 \mu\text{g/kg/min}$) bei 9 Patienten mit akutem Nierenversagen (siehe Tab.).

	V (ml/Std.)		U-Na^+ (mval/l)		U-osmol (mosmol/kg)		C-Creatinin (ml/min)	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
N.E.	55	42	97	96	325	315	6	4,5
F.D.	0	0	-	-	-	-	0	0
W.W.	0	0	-	-	-	-	0	0
S.K.	130	130	20	20	530	570	12	14
M.E.	15	16	96	97	329	331	0,6	1
M.I.	0	0	-	-	-	-	0	0
A.O.	10	60	21	34	430	415	15	27
F.E.	50	115	4	41	620	540	28	43
C.W.	25	130	19	76	320	320	5	12

Tab. 36

Blutdruck (RR), zentral-venöser Druck (ZVD), Pulmonalarterienmitteldruck ($\overline{P_A}$) und Herzminutenvolumen (HMV) vor und nach einer 3-stündigen Infusion von 1,5 $\mu\text{g/kg/min}$ Dopamin bei 9 Patienten mit akutem Nierenversagen mit manifestem Kreislaufschock oder manifestester Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Untersuchung (siehe Tab.).

	RR (mm Hg)		ZVD (cm H ₂ O)		$\overline{P_A}$ (mm Hg)		HMV (l / min)	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
N.E.	100/60	100/60	10	4	35	24	8,1	7,9
F.D.	70/40	80/60	18	21	26	24	6,3	6,9
W.W.	70/-	100/50	3	10	15	25	-	6,0
S.K.	130/80	150/100	15	10	26	27	5,0	5,5
M.E.	110/60	140/100	11	6	29	28	7,0	9,9
M.I.	70/-	90/50	7	6	25	20	6,2	8,0
A.O.	110/90	120/80	30	20	55	45	4,3	5,7
F.E.	90/60	120/100	-	-	20	24	6,2	6,7
G.W.	90/60	120/80	6	3	-	18	-	6,3

Tab. 37

Prognose des akuten Nierenversagens bei 117 Patienten. Gruppe I ZVD 6 cm H₂O ohne cardiopulmonalen Komplikationen. Gruppe IIa manifeste cardiopulmonale Komplikationen bei ZVD 6 cm H₂O, Gruppe II b ZVD 6 cm H₂O. Gruppe III Dialyseindikation bei Aufnahme a ZVD 6 cm H₂O, b ZVD 6 cm H₂O.

n = Anzahl der Patienten.

Gruppe	n	entlassen	verstorben	zum Zeitpunkt des Todes			normale Nierenfunktion
				Anurie	komp. Retention		
I	20	14	6 (= 38 %)	0	5		1
II a	20	7	13 (= 65 %)	10	2		1
II b	30	7	23 (= 76 %)	17	6		0
III a	23	12	11 (= 48 %)	5	4		2
III b	24	12	12 (= 50 %)	6	5		1
gesamt	117	52	65 (= 55 %)				

Diskussion

Bei der Auslösung des akuten Nierenversagens (ANV) nach Glycerin-Injektion sind verschiedene Faktoren ursächlich beteiligt. Die Myo- und Haemoglobinurie, die tubulotoxische Wirkung von Haematin, welches sich im sauren Harn bilden kann oder die toxische Wirkung von Glycerin selbst können Teilursachen darstellen (70, 182, 214, 222, 223, 229, 241). Von besonderer Bedeutung für die Entwicklung und Ausprägung des Nierenversagens scheint eine Hypovolämie und Aktivierung vasopressorischer Systeme in der Initialphase zu sein (43, 87 a, 92, 114).

Bedeutung der Hypovolämie

Ein wesentlicher prädisponierender Faktor für die Ausprägung des Nierenversagens nach Glycerin-Injektion ist eine Verminderung des Plasmavolumens zum Zeitpunkt der Induktion des Nierenversagens. Nur bei vorausgehender Dehydrierung entwickelt sich regelmäßig eine Azotämie, ohne vorausgehende Dehydrierung ist der Anstieg der Serum-Harnstoff-Konzentration geringer oder bleibt aus (223).

Die initiale Hypovolämie wird verstärkt nach intramuskulärer Injektion von Glycerin, da es zu einer Wassereinlagerung in den traumatisierten Muskel kommt. Die dadurch bedingte zusätzliche Abnahme des Plasmavolumens spiegelt sich im Verhalten des Haematokrits wider. Der Haematokrit steigt während der ersten 2 Stunden nach Glycerin-Injektion von 47 auf 54 % an trotz der gleichzeitig einsetzenden Haemolyse. Der Abfall des Haematokrits von der 2. bis zur 8. Stunde nach Glycerin-Injektion ist mit dem Rückstrom der Flüssigkeit aus der Muskulatur nicht mit weiterer Haemolyse erklärbar. Mit dem Rückgang der Serum-Osmolalität nach der 2. Stunde entfällt eine wesentliche Ursache für die Haemolyse. Die Serum-Osmolalität korreliert mit der Serum-Konzentration für Glycerin (229).

Bei der Flüssigkeitsverschiebung nach Glycerin-Injektion muß es sich um eine Flüssigkeitsverlagerung innerhalb des Extrazellulärtraumes handeln. Trotz der raschen Änderung der Serum-Osmolalität von 303 ± 8 auf 373 ± 19 mosmol/kg innerhalb von 2 Stunden nach der Glycerin-Applikation bleibt das mittlere corpusculäre Volumen der Erythrocyten und die mittlere Haemoglobin-Konzentration des einzelnen Erythrocyten konstant.

So ist eine nennenswerte Flüssigkeitsverschiebung zwischen Intra- und Extrazellulärraum ausgeschlossen.

Die Bedeutung der Hypovolämie für die Entwicklung des glycerol-induzierten Nierenversagens geht auch aus dem unterschiedlichen Verlauf des Nierenversagens bei den Gruppen nach Protokoll A und B dieser Untersuchung hervor. Bei den Gruppen nach Protokoll B wurde zusätzlich die Arteria femoralis zur Messung der arteriellen Druckes unterbunden. Die gestörte Circulation einer Hinterpfote bedingt einen verminderten Anstieg der Serum-Osmolalität durch verlangsamte Glycerin-Resorption. Der geringere Anstieg des Haematokrites ist mit einer geringeren Wassereinlagerung in die entsprechende Hinterpfote erklärt. Der mildere Verlauf des Nierenversagens mit geringerem Anstieg der Serum-Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff ist darauf zurückzuführen.

Vom Ausmaß der nach Glycerin-Injektion induzierten Hypovolämie dürfte wesentlich die Intensität, mit der die vasopressorischen Systeme wie ADH und Katecholamine aktiviert sind, abhängen. Auch scheint die periphere Renin-Konzentration wesentlich von der

Hypovolämie bestimmt. Bei Untersuchungsbedingen, die dem Protokoll A entsprechen, sind die Plasma-Renin-Konzentrationen 2 - 3 fach gegenüber den Ausgangswerten erhöht (21, 84, 85, 87 a), durch Plasma-Infusion lassen sie sich unter den Ausgangswert supprimieren (22).

Vasokonstriktion bei glycerin-induziertem akutem Nierenversagen

Bereits 15 min nach Injektion von Glycerin kommt es zu einem regelmäßigen Blutdruck-Anstieg, wobei der Verlauf des arteriellen Mitteldrucks denselben zeitlichen Verlauf nimmt wie die Serum-Osmolalität und der Haematokrit, nämlich mit einem Maximum in der 2. Stunde und einem Rückgang auf den Ausgangswert bis zur 8. Stunde nach Injektion. Mit dem Blutdruck-Anstieg verlangsamt sich die Pulsfrequenz. Das Verhalten des Blutdruckes und der Pulsfrequenz ist charakteristisch für eine Erhöhung des peripheren Widerstandes durch alpha-adrenerge Agonisten. Bei einem Volumenmangelschock sollte eine Tachycardie vorliegen. Es ist möglich, daß die Abnahme des Herzzeitvolumens (92) nicht nur durch den verminderten venösen Rückfluß bei Hypovolämie bedingt ist,

sondern auch durch die excessive periphere Widerstandserhöhung. Bei einer Abschwächung der Vasokonstriktion ist daher anders als beim Volumenmangel-schock nicht notwendigerweise mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens zu rechnen.

Die Vasokonstriktion wird durch die Untersuchungsbedingungen der blutigen arteriellen Druckmessung abgeschwächt, es ist wahrscheinlich, daß katheterlose Tiere nach Glycerin-Injektion einen weit höheren Blutdruck aufweisen. Dafür spricht der um 10 mmHg höhere und länger anhaltende Blutdruck-Anstieg bei Tieren mit chronisch liegenden Kathetern gegenüber Tieren, bei denen die Katheter unmittelbar vor der Glycerin-Injektion vorgeführt werden. Wenn die gestörte Circulation der Hinterpfote die Auslösungsbedingungen des akuten Nierenversagens abschwächend modifiziert, so kann bei chronisch liegendem Katheter die Durchblutungsstörung teilweise kompensiert sein.

Nierenfunktion bei glycerol-induzierten Nierenversagen.

Unmittelbar nach der Glycerin-Injektion kommt es zu einem Abfall der glomerulären Filtration bei vermindertem Filtrationsdruck infolge präglomerulärer

Vasokonstriktion (43, 74, 223, 243).

Nach der Glycerin-Injektion steigt die Serum-Konzentration von Kreatinin und Harnstoff kontinuierlich an. 24 Stunden nach Glycerin-Injektion besteht bei den Gruppen nach Protokoll A mit einer Serum-Harnstoff-Konzentration von 211 ± 55 mg% eine ausgeprägte Azotämie. Das Maximum der Azotämie ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht, da die Kreatinin- und Harnstoff-Ausscheidung gegenüber den Kontrollen vermindert bleibt. Die metabolische Harnstoff-Bildung ist während des Untersuchungszeitraumes konstant, da den Tieren bereits 24 Stunden vor Glycerin-Injektion das Futter bis zum Ende der Untersuchung entzogen wird. Die Höhe der Serum-Harnstoff-Konzentration wird deshalb weitgehend von der Nierenfunktion bestimmt.

Bei den Untersuchungen nach Protokoll B ist die Serum-Konzentration von Harnstoff am Ende der 8. Stunde nur gering auf 81 ± 26 mg% erhöht. Im 8-stündigen Untersuchungszeitraum ist die Harnstoff-Ausscheidung gleich derjenigen der Kontrollen. Deshalb entspricht die erreichte Azotämie bereits dem Gipfel des Retentionsanstieges. Entsprechend den schwächeren Auslösungsbe-

dingungen durch geringere Hypovolämie und Vasokonstriktion liegt nur eine geringfügige Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor.

Trotz der Filtrateinschränkung ist das Harnvolumen nach Glycerin-Injektion nicht vermindert gegenüber dehydrierten Tieren, denen statt Glycerin isotonische Kochsalzlösung injiziert wurde. Das unverminderte Harnvolumen bei herabgesetzter glomerulärer Filtration ist durch osmotische Diurese bedingt. Diese ist in der Initialphase durch Glycerin induziert. Charakteristisch für die osmotische Diurese ist die Abnahme der Urin-Osmolalität, je geringer die Zahl der filtrierenden Nephren, umso mehr nähert sich die Urin-Osmolalität der Serum-Osmolalität (199). Es ergibt sich zwischen der Gesamtsolutaausscheidung und dem Anstieg der Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff eine negativ lineare Korrelation, die aus der Gesamtsolutaausscheidung den Grad der globalen Nierenfunktion abzuschätzen erlaubt. Die Urin-Osmolalität ist bei Gruppen mit geringerem Anstieg der Serum-Konzentration von Harnstoff weniger stark vermindert, als bei Gruppen mit ausgeprägter Azotämie.

Die erhebliche Abnahme der Urin-Natrium-Konzentration in der Initialphase auf 8 ± 8 mval/l ist als funktionelle Folge der Hypovolämie aufzufassen. Die Natrium-Ausscheidung wird durch Volumenzufuhr in dem Maße beeinflusst, wie damit eine Expansion des Blutvolumens erfolgt. Eine Infusion von 4,8 ml Serum oder Plasma-Expander (Hydroxyäthylstärke, Mol-Gewicht 450.000) während der ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion normalisiert das Plasma-volumen entsprechend dem Verhalten des Haematokrites und normalisiert die Urin-Natrium-Ausscheidung. Eine Infusion isotoner Kochsalzlösung gleichen Volumens dagegen verändert die Urin-Natrium-Ausscheidung nicht. Durch die Kochsalzinfusion wird eine Expansion des intravasalen Volumens nicht erreicht, der Hsematokrit bleibt erhöht und ist nicht verschieden gegenüber glycerin-injizierten Tieren ohne Infusion.

Die nach Volumen-Substitution beobachtete Natriurese ist nur durch eine Änderung der tubulären Natrium-Resorption zu erklären, die vom Plasmavolumen bzw.

Extrazellulär volumen beeinflusst wird (158). Die glomeruläre Filtration gemessen an der Harnstoff- und Kreatinin-Ausscheidung änderte sich dabei nicht. Auch andere Autoren (114) fanden keine wesentliche Änderung der Inulin-Clearance durch Plasma-Infusionen im glycerol-induzierten Nierenversagen.

Die Unterscheidung zwischen Frühperiode und Spätperiode (0 - 8 bzw. 8 - 24 Stunden nach Glycerin-Injektion) soll die Unterscheidung in die initiale Schädigungsphase mit schockinduzierter funktioneller Niereninsuffizienz und der Phase des etablierten Nierenversagens ermöglichen, bei der die Einschränkung der Nierenfunktion nicht mehr von den extrarenalen Faktoren abhängt (37). Spätestens nach der 8. Stunde sind Hypovolämie und periphere Vasokonstriktion nicht mehr nachweisbar. Bei freier Trinkwasseraufnahme wird zusätzlich die Exsikkose in der Spätphase ausgeglichen. 24 Stunden nach Glycerin-Injektion liegt

nach dem Verlauf des Körpergewichtes und der Wasserbilanz in der Regel eine Überwässerung vor. Deshalb sind der Haematokrit und die Serum-Natrium-Konzentration am Ende der Spätphase 24 Stunden nach Glycerin-Injektion erniedrigt. Bei der Hypo-natriämie handelt es sich um eine Verdünnungshypo-natriämie, die Serum-Natrium-Konzentration korreliert mit dem Grad der Wasserretention. Entsprechend ist die Urin-Osmolalität gegenüber der Serum-Osmolalität erniedrigt.

Die Ergebnisse der Beeinflussung des glycerin-induzierten Nierenversagens mit Volumenzufuhr sprechen dafür daß die Schädigungsphase vor Ablauf der 8-Stunden Periode nach Glycerin-Injektion beendet sein muß, während der die Hypovolämie und Vasokonstriktion nachzuweisen ist. Sie dürfte bereits in der 4. Stunde nach Glycerin-Injektion abgeschlossen sein. Eine Serum-Infusion von 1,2 ml/h während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion ist nicht in der Lage, den Verlauf des Nierenversagens zu beeinflussen. Dagegen kann eine Serum-Infusion, die das dehydrierungsbedingte

Plasmavolumen-Defizit von 3 ml ausgleicht (223), vor der Glycerin-Injektion das Nierenversagen prophylaktisch beeinflussen (243). Aufgrund der Ergebnisse von Untersuchungen an der isolierten Niere wurde ebenfalls postuliert, daß die Schädigungsphase ca. 4 Stunden nach Glycerin-Injektion abgeschlossen ist (84).

Während die Infusion von hochmolekularer Hydroxyäthylstärke in ihrer Wirkung einer gleichvolumigen Serum-Infusion entspricht, kann durch Infusion niedermolekularer Hydroxyäthylstärke (Mol-Gewicht 40.000) in den ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion ein therapeutischer Effekt erzielt werden. Signifikant beeinflusst wird der Uraemiegrad 24 Stunden nach Glycerin-Injektion. Dieser therapeutische Effekt ist nicht durch die Volumensubstitution erklärbar. Es ist möglich, daß eine durch die Hydroxyäthylstärke induzierte osmotische Diurese dafür verantwortlich ist, da auch eine Mannitol-Infusion zum Zeitpunkt der Glycerin-Injektion das folgende Nierenversagen in seiner Ausprägung mildert (243). Mögliche Bedeutung kann auch eine Besserung der Fließeigenschaften des Blutes und eine Beeinflussung der Viskosität zukommen.

Alpha-adrenerge Blockade beim glycerol-induzierten
akuten Nierenversagen der Ratte.

1. Kreislaufwirkung

Durch Phentolamin und Phenoxybenzamin kann der arterielle Mitteldruck nur in den ersten 2 Stunden gegenüber der Kontrollgruppe mit Glycerin-Injektion ohne medikamentöse Beeinflussung gesenkt werden, wobei jedoch der Blutdruck gegenüber den Ausgangswerten vor Glycerin-Injektion erhöht bleibt. Während der Phentolamin-Infusion bleibt die nach Glycerin-Injektion typische Verlangsamung des Pulses zum Zeitpunkt des arteriellen Druckanstieges aus. Daraus kann abgeleitet werden, daß die in den ersten Stunden nach Glycerin-Injektion zu beobachtende Vasokonstriktion teilweise auf eine alpha-adrenerge Stimulation zurückzuführen ist.

Unter alpha-adrenerger Blockade wird die Renin-Freisetzung stimuliert. Beim haemorrhagischen Schock bedingt die alpha-adrenerge Blockade einen Anstieg der Serum-Renin-Konzentration (220). Auch an der isolierten Niere wird unter Alpha-Blockade Renin vermehrt freigesetzt (234). Um einen Anstieg des Blutdruckes durch Renin-Freisetzung und Angiotensin II-Bildung

unter alpha-adrenerger Blockade nach Glycerin-Injektion auszuschließen, wurde die alpha-adrenerge Blockade kombiniert mit der gleichzeitigen Gabe des Angiotensin II-Antagonisten Saralasin. Es ergibt sich jedoch gegenüber der Gruppe mit alleiniger Phentolamin-Infusion keine Verschiedenheit in Bezug auf Blutdruck oder Pulsverhalten, obwohl die gewählte Saralasin-Dosis ausreichend ist, um eine Angiotensin II-bedingte Drucksteigerung von 30 mmHg zu antagonisieren. Ebenso bewirkt eine alleinige Infusion von Saralasin keine Beeinflussung des Blutdruckes nach Glycerin-Injektion (84). Die Blutdrucksteigerung nach Glycerin-Injektion kann deshalb nicht auf das Renin-Angiotensin-II-System zurückgeführt werden.

Addiert man den unter alpha-adrenerger Blockade und den bei ADH-Antikörpern beobachteten Abfall des Blutdrucks (87 a), so wäre der Gesamtanstieg des Blutdruckes nach Glycerin-Injektion durch diese beiden Komponenten erklärt.

Nierenfunktion und alpha-adrenerger Blockade beim glycerin-induzierten akuten Nierenversagen

Eine alpha-adrenerge Blockade nach Glycerin-Injektion wirkt sich bei Gruppen unterschiedlicher Hypovolämie

während der Induktionsphase unterschiedlich auf das folgende Nierenversagen aus.

Bei ausgeprägter initialer Hypovolämie (Untersuchung nach Protokoll A) ist unter Phentolamin-Infusion weder das Urin-Volumen, noch der Anstieg der Serum-Konzentration für Kreatinin und Harnstoff verschieden von den Kontrollgruppen. Eine zusätzliche Serum-Infusion zur alpha-adrenergen Blockade mit Phentolamin nach Glycerin-Injektion ergibt eine Tendenz zur Aggravierung des Nierenversagens gegenüber der Gruppe mit alleiniger Serum-Infusion. Bei Gruppen mit geringerer initialer Hypovolämie (Untersuchung nach Protokoll B) ist sowohl für Phentolamin, als auch für Phenoxybenzamin ein schwerer Verlauf des Nierenversagens zu verzeichnen gegenüber glycerininjizierten Tieren ohne medikamentöse Beeinflussung.

Es ergibt sich auch kein Unterschied bezüglich der Natrium-Ausscheidung oder der Urin-Osmolalität. Beides hätte aber erwartet werden können, da die Alpha-Stimulation die tubuläre Natrium-Resorption steigert und mit der Vasopressinfreisetzung -und wirkung interferiert (31, 42, 68, 72, 122, 194, 195).

Es ist überraschend, daß die alpha-adrenerge Blockade den Verlauf des Nierenversagens umso ungünstiger beeinflusst, je milder der Spontanverlauf ist. Dabei erscheint der erzielte Abfall des arteriellen Druckes keine ausreichende Erklärung darzustellen. Alpha-adrenerge Blocker vermindern den renalen Widerstand und es bleibt bei der alpha-adrenergen Blockade das Verhältnis des renalen Blutflusses zum Herzzeitvolumen konstant (13, 34). Nur wenn mit der alpha-adrenergen Blockade vornehmlich eine periphere Vasodilatation ohne Änderung des renalen Widerstandes erzielt würde, müsste der um 10 mmHg niedrigere arterielle Druck zu einer Abnahme der renalen Durchblutung führen.

Wahrscheinlich wird der Verlauf des Nierenversagens durch eine gesteigerte Renin-Freisetzung unter Alpha-Blockade beeinflusst. Eine Stimulation der Renin-Freisetzung durch alpha-adrenerge Blockade kann bei niedrigen Renin-Konzentrationen bei geringerer Hypovolämie oder nach Serum-Infusion mehr Bedeutung haben, als bei ausgeprägter Hypovolämie mit bereits stark erhöhter Renin-Konzentration. Ähnlich wird von Greven mit der Renin-Freisetzung auch begründet, daß Furosemid nach Glycerin-Injektion die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration verschlechtert (74). Furosemid

wirkt auf die Niere vasodilatorisch und steigert die Renin-Freisetzung.

Mit dieser Deutung vereinbar ist, daß die ungünstige Wirkung der alpha-adrenergen Blockade auf den Verlauf des Nierenversagens nach Glycerin durch gleichzeitige Saralasin-Infusion nicht aufgehoben werden kann.

Es ist denkbar, daß Saralasin in der gewählten Dosierung die Blutdruckwirkung von Angiotensin II in der Peripherie zwar zu antagonisieren vermag, daß aber die Konzentration am juxtaglomerulären Apparat bzw. am Vas afferens nicht ausreicht, um das lokal gebildete Angiotensin II des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems zu antagonisieren (21).

Noradrenalin induziert die renale Freisetzung vasoaktiver Prostaglandine (32, 133, 147). Die stärkere Ausprägung des Nierenversagens nach Glycerin unter alpha-adrenerger Blockade kann deshalb auch mit einer Beeinflussung des Prostaglandin-Systems in Zusammenhang stehen.

Beta -adrenerge Blockade bei glycerol-induzierten
akuten Nierenversagen der Ratte.

Die mit einer beta-adrenergen Blockade verbundenen Wirkungen können den Verlauf des glycerol-induzierten Nierenversagens unterschiedlich beeinflussen. Seine Ausprägung kann verstärkt werden durch die negativ inotrope Wirkung auf das Herz und die Zunahme des peripheren und renalen Widerstandes. Es kann abgemildert werden durch Suppression der Renin-Freisetzung und Abschwächung der renalen Vasopressin-Wirkung.

Die negativ inotrope Wirkung der beta-adrenergen Blocker nimmt mit steigender Dosierung zu. Dagegen wird die Supprimierung der Renin-Freisetzung bereits bei Wirkspiegeln erreicht, bei der wesentliche Kreislaufwirkung noch nicht beobachtet werden (166). Die Untersuchungen wurden deshalb bei verschiedenen Dosierungsstufen vorgenommen.

Die zur Verfügung stehenden beta-adrenergen blockierenden Substanzen weisen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften auf (76, 118, 204). Es wurden drei Substanzen geprüft, um aus der möglichen unterschiedlichen

Beeinflussung der Nierenfunktion nach Glycerin-Injektion Rückschlüsse auf den Wirkungsmodus ziehen zu können. Die Wirkung von Metoprolol, einem selektivem Beta 1-Blocker wird verglichen mit der Wirkung von Propranolol und Pindolol, zweier Substanzen mit unselektiver beta-adrenerger Blockade, wobei dem ersteren zusätzliche membranstabilisierende Eigenschaften und der letzteren ein ausgeprägter eigenmimetischer Effekt zu eigen ist (27).

Alle drei untersuchten beta-adrenergen Blocker beeinflussen den Verlauf des glycerol-induzierten Nierenversagens dosisabhängig.

Bei der niedrigen Dosierungsstufe von Metoprolol (2 x 500 ug/kg) und Propranolol (2 x 125 ug/kg) wird in der Frühphase (0 - 8 Stunden nach Glycerin-Injektion) eine Zunahme der Diurese und der Gesamtsolutaausscheidung beobachtet. Die Nierenfunktion in der Spätperiode ist aber nicht von den Kontrollen mit Glycerin-Injektion ohne medikamentöse Beeinflussung verschieden. Die durch beta-adrenerge Blockade induzierte Steigerung der Diurese verstärkt die Exsikkose. Es ist möglich, daß deshalb ohne Volumengabe trotz der initialen Beeinflussung der Nierenfunktion der Verlauf des Nierenversagens nicht gemildert werden kann.

Tatsächlich wird bei gleichzeitiger Volumenssubstitution mit isotoner Kochsalzlösung bzw. Serum ein protektiver Effekt durch beta-adrenerge Blockade (geprüft für Metoprolol) erreicht. So-wohl die Diurese, als auch die Solutaausscheidung und die Harnstoff-Ausscheidung sind gegenüber glycerin-injizierten Tieren ohne medikamentöse Beeinflussung gesteigert und der Grad der Azotämie ist deutlich geringer. Eine Infusion gleichen Volumens Serum oder isotoner Kochsalzlösung allein ist nicht in der Lage, den Verlauf des Nierenversagens zu modifizieren.

Die erreichte Abschwächung des Nierenversagens bei gleichzeitiger beta-adrenerger Blockade und Infusion von Serum bzw. isotoner Kochsalzlösung ist gleich, obwohl die Expansion des Intravasalvolumens bei isotoner Kochsalzlösung im Vergleich zur Serum-Infusion gering ist. Offenbar wird mit jeder einzelnen Maßnahme eine gleichgerichtete Wirkung erzielt, die sich bei kombinierter Anwendung nur bis zu einem bestimmten Grade additiv verhält.

Die Steigerung der Diurese durch Metoprolol und Propranolol nach Glycerin-Injektion muß auf einer Zunahme der glomerulären Filtration beruhen. Die Harnstoff-Ausscheidung und die Solutaausscheidung sind erhöht. Da die Urin-Natrium-Konzentration und die Urin-Osmolalität nicht verändert sind gegenüber glycerin-injizierten Tieren ohne beta-adrenerge Blockade, ist eine verminderte tubuläre Resorption als Ursache der Diurese-Steigerung nicht anzunehmen. Bei dehydrierten Tieren ohne Glycerin-Injektion wird unter Propranolol und Metoprolol weder eine Zunahme der Diurese, noch der Natrium-Ausscheidung beobachtet.

Der therapeutische Effekt von Metoprolol und Propranolol auf das glycerol-induzierte akute Nierenversagen kann auf eine Suppression des Renin-Angiotensin-Mechanismus zurückgeführt werden. Zum Zeitpunkt der Glycerin-Injektion sind nach 24-stündiger Dehydratation die peripheren Renin-Konzentrationen bereits gegenüber den Normwerten erhöht. Nach Glycerin-Injektion nimmt die Änderung der Serum-Konzentration von Renin denselben zeitlichen Verlauf wie die Änderung der Serum-Osmolalität, des Haematokrites oder des Vasopressins (21, 87 a). Durch eine Serum-Infusion im Anschluß an die Glycerin-

Injektion ließ sich die Plasma-Renin-Konzentration gegenüber den Ausgangswerten senken (21). Wenn nach Glycerin-Injektion durch die beta-adrenerge Blockade die Renin-Sekretion vermindert und lokal am Vas afferens die Angiotensin II-bedingte Vaskonstriktion reduziert wird, so ist eine Diuresesteigerung aufgrund einer erhöhten Filtration zu erwarten.

Die prinzipiell gleiche Beeinflussung der Nierenfunktion nach Glycerin-Injektion durch Propranolol und Metoprolol macht wahrscheinlich, daß die erzielte Wirkung auf einer Beta 1-Blockade beruht und ist der Renin-Suppression zuzuordnen (8). Bei einer beta-adrenergen Blockade kann der Anstieg der Plasma-Renin-Konzentration unter verschiedenen Stimuli wie hämorrhagischer Schock, Diuretika, Stress, Vasodilatation supprimiert werden (7, 8, 48, 96, 102, 138, 160, 179, 193, 220).

Für eine Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens kann auch das differente Verhalten von Pindolol gegenüber den beiden anderen geprüften Substanzen angeführt werden. Unter Pindolol sind die Nierenfunktion bessernde Einflüsse nicht zu verzeichnen. Die hämodynamische

Wirkung von Pindolol nach Glycerin-Injektion entspricht eher einer Beta-Stimulation mit erhöhter Pulsfrequenz und Abschwächung des Druckanstieges nach Glycerin-Injektion gegenüber den Kontrollen. Entsprechend dieser eigenmimetischen Wirkung findet sich bei dehydrierten Tieren ohne Glycerin-Injektion eine Verstärkung der Antidiurese und eine Verminderung der Natrium-Ausscheidung, Veränderungen, die für Beta-Agonisten typisch sind (26, 31, 69, 71). Im Gegensatz zu Metoprolol und Propranolol kann Pindolol die Plasma-Renin-Konzentration erhöhen (220). Der beim Pindolol fehlende therapeutische Effekt auf den Verlauf des Nierenversagens, der den beiden anderen geprüften beta-adrenergen Blockern in bestimmtem Dosissbereich zu eigen ist, kann auf die fehlende Suppression der Renin-Sekretion bezogen werden.

Der Einfluß der beta-adrenergen Blockade auf das Nierenversagen nach Glycerin-Injektion kann zusätzlich auf einer Hemmung der Vasopressin-Sekretion und Abschwächung der renalen Vasopressinwirkung beruhen. Die zelluläre Wirkung von Vasopressin und beta-adrenergen Agonisten wird vom cyclischen AMP vermittelt.

Es werden unter exogener Zufuhr von Vasopressin im Tierversuch lichtoptisch Läsionen im Bereich der juxtamedullären Zone beobachtet, die unter einer beta-adrenergen Blockade mit Pindolol im geringeren Umfange auftreten (20). Da der Verlauf des Nierenversagens nach Glycerin aber durch Pindolol nicht beeinflusst werden kann, ergibt sich aus den Untersuchungen kein Hinweis auf eine funktionelle Bedeutung dieser durch Vasopressin ausgelösten renalen Läsionen für die Entwicklung des glycerin-induzierten Nierenversagens.

Mit den haemodynamischen Veränderungen durch beta-adrenerge Blockade ist die das Nierenversagen aggravierende Wirkung aller drei geprüften Substanzen bei hoher Dosierung erklärt. Bei dem starken Frequenzabfall nach Propranolol und Metoprolol ist damit zu rechnen, daß das Herzzeitvolumen vermindert wird, auch wenn der arterielle Blutdruckanstieg nach Glycerin-Injektion durch beide Substanzen nicht beeinflusst wird.

Eine unselektive beta-adrenerge Blockade bewirkt bei der Ratte einen Blutdruckanstieg durch Hemmung der peripheren Vasodilatation (174). Da der Verlauf von

Blutdruck und Puls nach Glycerin-Injektion unter Metoprolol und Propranolol nicht verschieden ist, ergibt sich kein Hinweis auf eine stärkere Propranolol-bedingte periphere Widerstandserhöhung. Dennoch besteht für Propranolol eine Korrelation zwischen der Höhe des arteriellen Druckanstieges nach Glycerin-Injektion und dem Anstieg der Serum-Konzentration von Harnstoff. Nach beta-adrenerger Blockade wird die Abhängigkeit der Ausprägung des Nierenversagens von der Vasokonstriktion durch Vasopressin und Katecholamin deutlicher erkennbar.

Dopamin beim glycerol-induzierten akuten Nierenversagen der Ratte.

Der Verlauf des Nierenversagens nach Glycerin-Injektion wird durch eine Infusion von Dopamin in der Dosierung zwischen 0,8 und 3,2 µg/kg/min nicht beeinflusst. Alle untersuchten Parameter der Nierenfunktion entsprechen den Ergebnissen nach Glycerin-Injektion ohne medikamentöse Beeinflussung. Die für Dopamin typischen Veränderungen der Natrium-Ausscheidung und Urin-Osmolalität (10 , 23) sind nicht zu beobachten. Auch eine Abschwächung der Hypovolämie durch gleichzeitig mit der

Dopamin-Infusion erfolgte Serum-Infusion bewirkt keinen milderen Verlauf des Nierenversagens.

Die fehlende Beeinflussung von Dopamin auf das glycerol-induzierte akute Nierenversagen steht in Übereinstimmung damit, daß Dopamin in der Initialphase des akuten Nierenversagens nach Glycerin-Injektion das Glomerulumfiltrat nicht steigert (106).

Es ergibt sich kein Hinweis darauf, daß durch Dopamin die periphere Vasokonstriktion nach Glycerin-Injektion beeinflusst wird. Aufgrund der Untersuchungen an der isolierten Niere wurde in Frage gestellt, ob die Ratteniere Dopamin-Rezeptoren aufweist, da Dopamin hier ausschließlich alpha-mimetische Aktivität entfaltet (9 a). Dies dürfte auf den modellspezifischen Eigenheiten der isolierten Niere beruhen, da Untersuchungen am Ganztier auch bei der Ratte die typischen renalen Wirkungen des Dopamins zeigten, wie die Zunahme der renalen Durchblutung, Steigerung der Diurese, der Natriurese und Verminderung der Urin-Osmolalität (75).

Die fehlende Beeinflussung des glycerol-induzierten akuten Nierenversagens ist darauf zurückzuführen, daß die vasokonstriktorischen Einflüsse so überwiegen, daß eine Vasodilatation durch Dopamin nicht zur Geltung kommt.

Klinische Untersuchung

Dopamin beim akuten Nierenversagen

Es wurde bei Patienten mit akutem Nierenversagen der Effekt einer Dopamin-Infusion unabhängig von der Indikation einer Herzinsuffizienz und eines Kreislauf-schockes geprüft.

Eine Steigerung der Diurese und eine Zunahme der Kreatinin-Clearance zeigen ausschließlich Patienten mit manifester Herzinsuffizienz oder manifestem Kreislauf-schock, soweit durch Dopamin-Infusion die Haemodynamik gebessert wird. Die Zunahme der Kreatinin-Clearance geht mit einer gesteigerten Natriurese und Verminderung der Urin-Osmolalität einher. Diese Besserung der Nierenfunktion unter Dopamin-Therapie ist aber nicht zu trennen von der Besserung der Haemodynamik. Patienten mit akutem Nierenversagen ohne manifeste Herzinsuffizienz zeigen unter Dopamin-Infusion keinerlei Änderung der Harnausscheidung und der Kreatinin-Clearance oder der Natrium-Ausscheidung, auch wenn ein positiv inotroper Effekt von Dopamin mit Zunahme des Herzzeitvolumens bei diesen Patienten nachzuweisen ist.

Durch vielfältige Beobachtung ist gesichert, daß Dopamin das sekundäre Nierenversagen infolge Herzinsuffizienz und Kreislaufschock zu beeinflussen in der Lage ist (10, 101, 143, 167, 192), ein ausgebildetes Nierenversagen kann nicht mehr beeinflusst werden (198). Ob Dopamin einen prophylaktischen Nutzen in der Entwicklungsphase des akuten Nierenversagens hat, ist aus den klinischen Untersuchungen nicht abzuleiten. Bei den vorgelegten tierexperimentellen Untersuchungen ergibt sich dafür kein Anhalt. Die Bedeutung des Dopamins bei der Behandlung des Kreislaufschocks und der Herzinsuffizienz liegt vor allem darin, daß im therapeutischen Dosisbereich keine unerwünschten renalen Wirkungen auftreten.

Sekundäres Nierenversagen

Ein sekundäres Nierenversagen liegt vor, wenn die Nierenfunktion durch prärenale Einflüsse wie Wasser- und Salz-mangel oder Kreislaufschock nur funktionell beeinträchtigt ist und nach Besserung der auslösenden Ursache sofort reversibel ist (37).

Ein Wasser- und Salz-mangel ist klinisch schwer zu objektivieren. Als am ehesten relevantes Kriterium wurde

der zentrale Venendruck gewählt, obwohl ein erhöhter zentraler Venendruck einen Volumenmangel nicht ausschließt.

Bei Verdacht auf Hypovolämie wurde eine Volumensubstitution mit Natriumchlorid-Lösung vorgenommen, soweit keine kardialen oder pulmonalen Kontraindikationen dafür vorlagen. Es wurde hypertone Natriumchlorid-Lösung verwendet, weil damit bei kleinerem Infusionsvolumen vornehmlich der Extrazellulärraum expandiert wird und eine drohende Überwässerung besser erkennbar und steuerbar ist. Eine Zunahme von Diurese und Glomerulumfiltrat gemessen an der Kreatinin-Clearance nach der Volumensubstitution ist als Ausdruck einer vorausgegangenen sekundären Niereninsuffizienz aufzufassen.

Die Kochsalzinfusion steigert bei diesen Patienten (Gruppe I) die Harnmenge, die Natrium-Ausscheidung und die Kreatinin-Clearance. Die Zunahme der Kreatinin-Clearance und der Diurese ist bei denjenigen Patienten am ausgeprägtesten, die vor der Infusion eine spontane Natrium-Ausscheidung von weniger als 100 mval/Tag aufweisen.

Die erzielte Besserung der Nierenfunktion macht dabei seltener die Behandlung mit der extracorporalen Dialyse notwendig. Dennoch besteht auch bei diesen Patienten nach der Volumenzufuhr trotz Besserung der Nierenfunktion weiterhin eine Niereninsuffizienz. Das akute Nierenversagen aus renaler Ursache wird bei diesen Patienten durch ein prärenales Nierenversagen kompliziert. Dabei sind die für das sekundäre Nierenversagen typische Verminderung der Urin-Natrium-Konzentration ($< 40 \text{ mval/l}$) oder die Erhöhung des U/P-Quotienten für die Osmolalität nicht nachweisbar.

Das Symptom Oligurie wird als wesentliches Kriterium für die Diagnose eines akuten Nierenversagens gefordert (37). Bei denjenigen Patienten mit zusätzlichem prärenalen Nierenversagen (Gruppe I) ist das Harnzeitvolumen nicht vermindert trotz gleichen Ausmaßes der Azotämie gegenüber den Behandlungsgruppen mit voll ausgebildetem akuten Nierenversagen und Oligurie.

Eine besondere Abgrenzung des nicht oligurischen Nierenversagens vom oligurischen Nierenversagen erscheint aber nicht gerechtfertigt, da weder bezüglich

der Ätiologie, der vermuteten Pathogenese, der therapeutischen Konsequenzen wesentliche Unterschiede bestehen. Im Gegensatz zu anurischen oder oligurischen Patienten besteht eine gering höhere Restfiltration, wobei infolge der osmotischen Diurese die Harnmenge normal oder sogar erhöht ist.

Prognose des akuten Nierenversagens

Die Letalität der Gruppe von 117 Patienten mit akutem Nierenversagen beträgt 55 %. Die Prognose des akuten Nierenversagens ist abhängig von der Grunderkrankung und ist umso ernster, je mehr Vitalfunktionen betroffen sind. Deshalb ist die mit 38 % geringe Letalität in der Gruppe von Patienten mit vermuteter Hypovolämie und nicht oligurischem Verlauf des Nierenversagens durch die Kriterien der Gruppenzuordnung bedingt, da diese Patienten keine cardialen oder pulmonalen Komplikationen der Grunderkrankung oder der Niereninsuffizienz aufweisen. Lagen solche Komplikationen vor, so stieg die Letalität in den Behandlungsgruppe IIa und II b auf 80 % an. Die bessere Prognose der Patienten mit nicht oligurischem akutem Nierenversagen ist Folge der besseren Prognose der Grunderkrankung (4).

Zusammenfassung

I. Tierexperimentelle Untersuchungen

1. Es wurden Untersuchungen über die Bedeutung des adrenergen Systems in der Initialphase des glycerin-induzierten Nierenversagens vorgenommen. Die Untersuchungen erfolgten an der wachen Ratte.
2. Hypovolämie und Vasokonstriktion stellen wesentliche Auslösungsbedingungen des glycerol-induzierten Nierenversagens dar.
3. Wird die Hypovolämie durch Infusion von isotoner Kochsalzlösung, Serum oder Plasmaexpander während 4 Stunden nach Glycerin-Injektion abgeschwächt oder ausgeglichen, so wird der Verlauf des Nierenversagens dadurch nicht mehr beeinflusst. Offenbar ist die Schädigungsphase vor Wirksamwerden der Volumensubstitution abgeschlossen.
4. Ein therapeutischer Effekt ergibt sich durch eine Infusion von niedermolekularer Hydroxyäthylstärke in den ersten 4 Stunden nach Glycerin-Injektion. Diese

Wirkung kann mit der induzierten osmotischen Diurese und möglicherweise durch rheologische Veränderungen erklärt werden.

5. Eine alpha-adrenerge Blockade mit Phentolamin und Phenoxybenzamin vermindert die allgemeine Vasokonstriktion, wie sie aus Verlauf von Blutdruck und Pulsfrequenz deutlich wird. Eine zusätzliche reninbedingte Druckerhöhung unter alpha-adrenerger Blockade ist durch gleichzeitige Angiotensin II-Blockade mit Saralasin ausgeschlossen.
6. Die Nierenfunktion wird unter alpha-adrenerger Blockade nach Glycerin-Injektion verschlechtert. Dafür sind die beobachteten haemodynamischen Veränderungen keine ausreichende Erklärung. Es ist möglich, daß die Aggravierung des Nierenversagens nach alpha-adrenerger Blockade durch Stimulation der Renin-Freisetzung bedingt ist.
7. Eine beta-adrenerge Blockade zeigt eine dosisabhängige Beeinflussung des Nierenversagens nach Glycerin.

Metoprolol und Propranolol in niedriger Dosierung verstärken in der Initialphase nach Glycerin-Injektion die Diurese. Aber nur bei gleichzeitiger Volumensubstitution

wird eine eindeutige Abschwächung des akuten Nierenversagens beobachtet. Die Beeinflussung des Nierenversagens durch Metoprolol und Propranolol ist mit der Renin-Suppression erklärbar.

Unter Pindolol kommt es zu keiner Besserung der gemessenen Parameter für die Nierenfunktion nach Glycerin-Injektion infolge seiner ausgesprochenen eigenmimetischen Eigenschaften.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion durch beta-adrenerge Blockade bei hoher Dosierung aller drei gesprüften Substanzen ist als Folge der ungünstigen haemodynamischen Beeinflussung erklärt.

8. Unter Dopamin ist beim glycerol-induzierten Nierenversagen der Ratte bei einer Dosierung zwischen 0,8 und 3,2 $\mu\text{g/kg/min}$ keine Beeinflussung des Nierenversagens zu beobachten. Offenbar sind die vasokonstriktorisches Einflüsse so stark, daß eine renale Vasodilatation durch Dopamin nicht wirksam wird.

II. Klinische Untersuchungen

1. Untersucht wurden 117 Patienten mit akutem Nierenversagen.
2. Bei 47 Patienten mit akutem Nierenversagen wurde die Beeinflussung der Nierenfunktion unter einer Dopamin-Infusion von 0,8 $\mu\text{g/kg/min}$ geprüft, unabhängig von der Indikation der Herzinsuffizienz oder des Kreislaufschocks.

Trotz Zunahme des Herzzeitvolumens findet sich bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Oligurie unter Dopamin-Infusion keine Beeinflussung von Harnvolumen oder Kreatinin-Clearance. Nur das sekundäre Nierenversagen bei manifester Herzinsuffizienz oder manifestem Kreislaufchock ist mit Dopamin nach Besserung der Haemodynamik zu beeinflussen.

3. Patienten mit niedrigem zentralen Venendruck ohne manifeste cardio-pulmonale Komplikationen weisen oft einen nicht oligurischen Verlauf des akuten Nierenversagens auf. Bei einer Urin-Natrium-Ausscheidung von weniger als 100 mval/Tag kann damit gerechnet werden, daß die Nierenfunktion zusätzlich funktionell durch einen Volumenmangel eingeschränkt ist.

Patienten mit nicht-oligurischem Verlauf des akuten Nierenversagens weisen eine bessere Prognose auf. Eine Abgrenzung vom oligurischen Nierenversagen ist aber nicht gerechtfertigt, da Ätiologie und therapeutische Konsequenzen sich nicht voneinander unterscheiden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Alexander, R.W.; J.R.Gill; H.Yamabe;
W.Lorenberg; H.R.Keiser:
Effect of dietary sodium and of acute saline
infusion on the interrelationship between
dopamine excretion and adrenergic activity
in man.
J.clin.Invest. 54(1974) 194.
2. Anderson, R.J.; T.Berl; K.M.McDonald;
R.W.Schrier:
Evidence for an in vitro antagonism between
vasopressin and prostaglandin in the mammalian
kidney.
J.clin.Invest. 56 (1975) 420.
3. Anderson, R.J.; T.Berl; K.M.McDonald;
R.W.Schrier:
Prostaglandin: Effect on blood pressure,
renal blood flow; sodium and water excretion.
Kidney intern. 10 (1976) 205.
4. Anderson, R.J.; St.L.Lucas; A.S.Berns;
W.L. Henrich; Th.R.Miller; P.A.Gabow;
R.W. Schrier:
Nonoliguric acute renal failure.
New Engl.J.Med. 296 (1977) 434.
5. Anderson, R.J.; M.S.Taher; P.E. Cronin;
K.M.McDonald; R.W. Schrier:
Effect of β -adrenergic blockade and inhibitors
of angiotensin II and prostaglandins on renal
autoregulation.
Am.J.Physiol. 229 (1975) 731-736.
6. Aoi, W.; M.B. Wade; D.R. Rosner; M.H. Weinberger:
Renin release by rat kidney slices in vitro:
effects of cations and catecholamines.
Amer.J.Physiology 277 (1974) 630.

7. Assaykeen, T.A.; H.Tanigawa; D.J.Allison:
Effect of adrenoceptor-blocking agents on the renin response to isoproterenol in dogs.
Europ.J.of Pharmacology 26 (1974) 285.
8. Attman,P.O.; M.Aurell; G.Johnson:
Effects of Metoprolol and Propranolol of Furosemid stimulated renin release in healthy subjects.
Europ.J.clin.Pharmacology 8 (1975) 201.
9. Augustin, H.J.; J.Huland; E.Kankel:
Der Einfluß von Dopamin auf den intrarenalen CAMP-Gehalt der Niere.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 81 (1975) 1029.
- 9a. Augustin, H.J.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß von Dopamin auf die Niere.
Habil.-Schrift der Med.Fakultät d.Univ.Hamburg.
Herausgeb.: Giuliani Pharma Hannover, 1977.
10. Autenrith, G.; R.Krüger; H.B.Bolte:
Beeinflussung der Nierenfunktion durch Dopamin.
INA; Bd. 4. Herausgeber G.Hossli; R.Gattiker;
G.Haldemann. G.Thieme-Verlag Stuttgart 1977.
11. Ayer, G.; A.Grandchamp; T.Wyler; B.Trüniger:
Intrarenal haemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat.
Circulation Res. 29 (1971) 128-135.
12. Baer, D.G.; G. Navar; A.G.Guyton:
Renal autoregulation, filtration rate and electrolyte excretion during vasodilatation.
Amer.J.of Physiol. 219 (1970) 619.
13. Bagwell, E.E.; H.B. Daniell; B.F. Freeman:
Influence of phentolamine on the cardiovascular effects of dopamine in experimental cardiogenic shock.
Arch.int.Pharmacodyn 208 (1974) 197.
14. Bailey, R.R.; R.Natale, D.J.Turnball; A.L.Linton:
Protective effect of Furosemid in acute tubular necrosis and acute renal failure.
Clin.Science and Mole.Med. 45 (1973) 1
15. Balint, P.; E.Szöcs; K.László:
Effect of mercuric chloride intoxication on intrarenal pressure gradients and vascular resistances.
Acta physiologica academicae Scientiarum Hungariae 43 (1973) 155.

16. Balint, P.; E.Szöcs:
Intrarenal hemodynamics following temporary occlusion of the renal artery in the dog.
Kidney intern. 10 Suppl. 6 (1976) 128
17. Bank, N.; B.F. Muntz; H.S. Aynedjian:
The role of "Leakage" of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning.
J.clin.Invest. 46 (1967) 695.
18. Ball, J.H.; N.I. Kaminsky; J.G. Hardman; A.E. Broadus; E.W. Sutherland; G.W. Liddle:
Effects of catecholamines and adrenergic blocking agents on plasma and urinary cyclic nucleotides in man.
J.clin.Invest. 51 (1972) 2124.
19. Baranowski, R.L.; G.J. O'Connor; N.A. Kurtzman:
The effect of 1-sarcosine, 8-leucyl angiotensin II on glycerol-induced acute renal failure.
Arch.int.Pharmacodyn. 217 (75) 322.
20. Bartsokas, St.K.; Z. Katapoti; P.G. Papadimitrion:
Inhibition of vasopressin-induced morbid effects on the rat kidney by Pindolol and Propranolol.
Experimenta 30 (1973) 268.
21. Bauereis, K.; K.G. Hofbauer; F. Gross:
Effect of saralasin in glycerol induced acute renal failure of rats.
Morphologie und Funktion des juxtaglomerulären Apparates. Symposium Berchtesgaden 1975.
Herausgeber: U. Gessler. Dusterl-Vergl Mü.-Deisenhofen
22. Bauereis, K.; K.G. Hofbauer; A. Konrads; F. Gross:
Effect of saralasin and serum in myohaemoglobinuria acute renal failure of rats.
Clin. Sci. 1978 in press.
23. Beregovich, J.; Ch. Bianchi; S. Rubler; E. Lomnitz; N. Cagin; B. Levitt:
Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure.
Amer. Heart J. 87 (1974) 550.
24. Berl, T.; P. Cadnapaphornchai; J.A. Harbottle; R.W. Schrier:
Mechanism of stimulation of vasopressin release during β -adrenergic stimulation with isoproterenol.
J.clin.Invest. 53 (1974) 857.

25. Berl, T.; P. Cadnapaphornschai; J.H. Harbottle;
R.W. Schrier:
Mechanism of suppression of vasopressin during
alpha-adrenergic stimulation with norepinephrine.
J.clin.Invest. 53 (1974) 219.
26. Berl, T.; J.A. Harbottle; R.W. Schrier:
Effect of alpha- and beta-adrenergic stimulation
on renal water excretion in man.
Kidney intern. 6 (1974) 247.
27. Bilski, A.; J.D. Harry; J.L. Wale:
Two types of intrinsic sympathomimetic activity
with β -adrenoceptor blocking drugs.
Aus: Beta-adrenerge Blocker und Hochdruck.
Intern.Symposion Rottach-Egern 1975.
Herausgeber: Ganten, D.; Dietz, R.; Lütz, B., Gross, F.
28. Blantz, R.C.:
Effect of mannitol on glomerular ultrafiltration
in the hydropenic rat.
J.clin.Invest. 54 (1974) 435.
29. Blantz, R.C.:
The mechanism of acute renal failure after uranyl
nitrate.
J.clin.Invest. 55 (1975) 621.
30. Blantz, R.C.; K.S. Konnen; B.J. Tucker:
Angiotensin II effects upon the glomerular
microcirculation and ultrafiltration coefficient
of the rat.
J. clin. Invest. 57 (1976) 419
31. Blendis, L.M., R.B. Auld; E.A. Alexander; N.G.
Levinsky:
Effect of renal beta- and alpha-adrenergic stimulation
on proximal sodium reabsorption in dogs.
Clinical science 43 (1972) 569.
32. Bencsáth, P.; L.Szalay; L. Takács:
Natriuresis and renin release by the denervated
dog kidney during Furosemid administration.
Europ.J.clin.Invest. 6 (1976) 445.

33. Bohle, A.; K.Thusa:
Funktion und Morphologie der Niere im akuten
Nierenversagen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 80 (1974) 565.
34. Bomzon,L.; C.Rosendorff; D.R.L.Scriven, F.Farr:
The effect of noradrenalin, adrenergic blocking
agents, and tyramine on the intrarenal distribution
of blood flow in the baboon.
Cardiovasc.Res. 9 (1975) 314-322.
35. Bonjour, J.M.; R.L.Malvin:
Stimulation of ADH-release by the renin-angiotensin
system.
Amer.J.Physiol. 218 (1970) 1555.
36. Brown, W.C.B.; J.J. Brown; H.Gavras; A.Jackson;
A.F. Lever; J.McGregor; R.F.MacAdam; J.I.S.Robertson:
Renin and acute circulatory renal failure in the
rabbit.
Circulation Res. XXX (1972) 114.
37. Buchborn, E.; H.Edel:
Akutes Nierenversagen.
In Handbuch der inneren Medizin VIII/2
Herausgeber: H.Schwlegk.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1968.
38. Cadnapaphornchal, P.; J.Boykin; J.A.Harbottle;
K.M. McDonald; R.W. Schrier:
Effect of angiotensin II on renal water excretion.
Amer.J.of Physiology 228 (1975) 155.
39. Carrière, S.:
Effect of norepinephrine, isoproterenol and
adrenergic blockers upon the intrarenal distribution
of blood flow.
Can.J.Physiol.Pharmac. 47 (1969) 199.
40. Carrière,S.;J.Friberg:
Intrarenal blood flow and PAH extraction during
angiotensin infusion.
Amer.J.Physiol. 217 (1969) 1708.
41. Carvalho, J.S.; L.B. Page:
Serial studies of the renin system in rats with
glycerol-induced renal failure.
Nephron 20 (1978) 47

42. Chapnick, B.M.; P.W.Paustian; E.Klainer;
P.D. Joiner; A.L. Hyman; P.J. Kadowitz:
Influence of prostaglandins E, A and F on vaso-
constrictor responses to norepinephrine, renal
nerve stimulation and angiotensin in the feline
kidney.
J.Pharmacol. and experimental therapeutics 196 (1976)44.
43. Chedru, M.F.; R.Baetke; D.E. Oken:
Renal cortical blood flow and glomerular filtration
in myohemoglobinuric acute renal failure.
Kidney intern. 1 (1972) 232.
44. Churchill, P.G.; M.C. Churchill; F.D. McDonald:
Tubulo-glomerular feedback in the rat.
Nephron 19 (1977) 53.
45. Churchill, S.; M.D. Zarlengo; J.S.Carvalho;
M.N. Gottlieb; D.E.Oken:
Normal renocortical blood flow in experimental
acute renal failure.
Kidney intern. 12 (1977) 246.
46. Cioffi, R.F.; J.M.B.O'Connell; R.J.Shalhoub:
Effect of Prostaglandin A1 on acute renal failure in
the rat.
Nephron 15 (1975) 29.
47. Consineau, D.; D.J. Gagnon; P.Sirois:
Changes in plasma levels of vasopressin and renin
in response to haemorrhage in dogs.
Br.J.Pharmac. 47 (1973) 315.
48. Coote, J.H.; E.J. Johns; V.H.Macleod; B. Singer:
Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow
and adrenergic blockade on plasma renin activity in
the cat.
J.Physiol. 226 (1972) 15.
49. Daál, K.; T.Mózes:
Effect of sublimate and pindolol on renin release in
vitro.
Proceedings of II.Europ.Colloquium on renal physiology
Balaton füred 1977.
50. Dahlheim, H.:
Die Wirkung eines Angiotensin-II-Antagonisten
(Saralasin-Azetat) auf verschiedene Komponenten des
Renin-Angiotensin-Systems in mikrodisszezierten Nieren-
glomeruli und im Plasma der Ratte.
Therapiewoche 26 (1976) 7593.

51. Daugharty, T.M., B.M. Brenner:
Reversible hemodynamic defect in glomerula filtration rate after ischemic injury.
Amer.J.of.Physiol. 228 (1975) 1436.
52. Daugharty, T.M.; J.F. Ueki; J.F.Mercer;B.M.Brenner:
Dynamics of glomerula ultrafiltration in rat.
C.response to ischemic injury.
J.clin.Invest. 53 (1974) 105.
53. Davis, J.O.; R.H. Freeman; J.A.Johnson;W.S.Spielman:
Agents which block the action of the renin-
angiotensin system.
Circulation Research XXXIV (1970) 279.
54. Davis, J.M.; J.Schnerman:
The effect of antidiuretic hormone on the distribution of nephron filtration rates in rats with hereditary diabetes insipidus.
Pflügers Arch. 330 (1971) 323.
55. DiBona, G.F.; F.D. McDonald; W.Flammenbaum;
G.J.Dammin; D.E. Oken:
Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by HgCl₂.
Nephron 8 (1971) 205.
56. DiBona, G.F.; L.L.Sawin:
The renin-angiotensin system in acute renal failure.
Lab.Invest. 25 (1971) 528.
57. DiSalvo,J.; C.Fell:
Stimulation of renal vascular "alpha-receptors" with isoproterenol.
PSEBM 133 (1970) 1435
58. Draxler, V.; J.Krenn; P.Sporn;K.Steinbereithner;C.Watzek;
M.Hohenegger; W.Pinggera; H.C.Stummvoll;A.Wolf:
Verhalten renaler und zirkulatorischer Funktionsparameter beim Kadavernierenspender unter Dopamin.
Klin.Wschr. 55 (1977) 545-552.
59. Eliahou, H.E.; A.Iaina;S.Salomon;S.Gavendo:
Alleviation of anoxic edperimental acute renal failure.in rats by β -adrenergic blockade.
Nephron 19 (1977) 158.
- 59a. Eliahou,H.E.; R.R.Brodman;E.A.Friedman:
Adrenergic blockers in ischemic acute renal failure in the rat.
In: Proc.conf.on acute renal failure. DHEW Publ.No (NIH) 74 - 608, Washington DC US Gov. Printing office 1973, 1265-279.
60. Errington, M.L.; M.Silva:
On the role of vasopressin and angiotensin in the development of irreversible haemorrhagic shock.
J.Phsiol. (1974) 119.

61. Fawcett, J.K.; J.E. Scott:
J.clin.Path. 13 (1960) 156.
62. Finberg, J.P.M.; W.S. Peart:
The effect of angiotensin, noradrenaline and vasopressin on blood flow distribution in the rat kidney.
J.Physiol. 220 (1972) 229.
63. Flamenbaum, W.; M.L. Huddleston; J.S.McNeil;
R.J. Hamburger:
Uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat:
micropuncture and renal hemodynamics studies.
Kidney intern. 6 (1974) 408.
64. Flamenbaum, W.; F.D.McDonald; G.F.DiBona; D.E.Oken:
Micropuncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning.
Nephron 8 (1971) 221.
65. Flamenbaum, W.; T.A. Kotchen; D.E. Oken:
Effect of renin immunization on mercuric chloride and glycerol-induced renal failure.
Kidney intern. Vol 1 (1972) 406.
66. Flamenbaum, W.; R.J. Hamburger:
Superficial and deep intraglomerular apparatus renin activity on the rat kidney.
J.clin.Invest. 54(1974) 1373.
67. Flores, J.; D.R. DiBona; C.H.Beck; A.Leaf:
The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute.
J.clin.Invest. 51 (1972) 118.
68. Füllgraff, G.; O.Heidenreich; K.Heintze; H.Osswald:
Die Wirkung von Alpha- und Beta-Sympaticomimetica und Sympathicolytica auf die renale Exkretion und Resorption von Flüssigkeit und Elektrolyten in Ausscheidungs- und Mikropunktionsversuchen an Ratten.
Naunyn-Schmiedeberg Arch.Pharm.exp.Path. 262(1969)295.
69. Gessler, U.; D.Anders; M.Hüllmann:
Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie beim hämorrhagischen Kollaps.
Klin.Wschr. 43 (1965) 765.

70. Gessler, U.; A.Loreth; K.Schröder; M.Steinhausen:
Experimentelle Untersuchungen über die glomeruläre
Filtration anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung.
Klin.Wschr. 44 (1966) 27.
71. Gill, J.R.; A.G.T. Casper:
Depression of proximal tubular sodium reabsorption
in the dog in response to renal beta adrenergic
stimulation by isoproterenol.
J.clin.Invest. 50 (1971) 112.
72. Gill, J.R.; A.G.T. Casper:
Effect of renal alpha-adrenergic stimulation on
proximal tubular sodium reabsorption.
Amer.J.Physiol. 223 (1972) 1201.
73. Grandchamp, A.; G.Ayer; B.Truniger:
Pathogenesis of redistribution of intrarenal
blood flow in haemorrhagic hypotension.
Europ.J.clin.Invest. 1 (1971) 241-246.
74. Greven, J.; H.Klein:
Renal effects of furosemide in glycerol-induced
acute renal failure of the rat.
Pflüger Arch. 365 (1976) 81.
75. Greven, J.; H.Klein:
Effects of Dopamine on whole kidney function and
proximal transtubular volume fluxes in the rat.
Naunyn-Schmiedeberg' Arch.Pharmacol. 296 (1977) 296.
76. Grobecher, H.; G.Planz; G.Wiethold; R.Simrock;
H.J.Becher; E.Lutz; P.Petersen:
Spezifische und unspezifische Wirkungen von
β-Sympatholytica am Menschen.
Klin.Wschr. 54(1976)54.
77. Gross, F.; E.Stricker:
Die Beeinflussung der Blutdruckwirkung von Adrenalin
und Nor-adrenalin durch verschiedene Sympathicolytica
an der Ratte.
Helv.Physiol.Acta 8 (1950) 358.
78. Grossmann, R.A.; R.W. Hamilton; B.M.Morse; A.S.Penn;
M.Goldberg:
Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure.
New Engl.J.Med. 29 (1974) 807.

79. Gutman, Y.; F.Benzakein:
Antidiuretic hormone and renin in rats with
diabetes insipidus.
Europ.J.of Pharmacol. 28 (1974) 114.
80. Hardaker, W.T.Jr.; A.S. Wechsler:
Redistribution of renal intracortical blood flow
during dopamine infusion in dogs.
Circ.Res. 33 (1973) 437.
81. Hayes, J.M.; B.Boonshaft; J.F. Maher;
J.M.B. O'Connell; G.E.Schreiner:
Resistance to glycerol induced hemoglobinuric
acute renal failure.
Nephron 7 (1970) 155.
82. Held, E.:
Protective effects of reno medullary autotransplants
upon the course of post ischemic acute renal failure
in rabbits.
Kidney Intern. 10 (1976) Suppl. 3-201.
83. Henry, L.N.; C.E. Lane; M.Kashgarian:
Micropuncture studies of the pathophysiology of
acute renal failure in the rat.
Lab.Invest. 19 (1968) 309.
84. Hofbauer, K.G.; K.Bauereiß; H.Zschiedrich; F.Gross:
Effects of Saralasin on renal function in the rat.
Progress in Biochemical Pharmacol. 12 (1976) 63.
85. Hofbauer, K.G.; K.Bauereiß; A.Konrads; E.Hackenthal;
B.Möhring; J.Möhring; F.Gross:
Release of vasopressin and renin in glycerol-induced
acute renal failure of rats.
Pflügers Arch. 362 (1976) R12
86. Hofbauer, K.G.; H.Zschiedrich; F.Gross:
Regulation of renin release and intrarenal formation
of angiotensin. Studies in the isolated perfused rat
kidney.
Clin.exp.Pharmacol.Physiol. 3 (1976) 73-93.
87. Hofbauer, K.G.; H.Zschiedrich; E.Hackenthal; F.Gross:
Function of the renin-angiotensin system in the
isolated perfused rat kidney.
Circulation Res. 34/35 (1974) I-193-201.
- 87 a. Hofbauer, K.G.:
Persönliche Mitteilung.

88. Hollenberg, N.K.; D.F. Adams; D.E. Oken;
H.L. Abrams; J.P. Merrill:
Acute renal failure due to nephrotoxins. Renal
hemodynamic and angiographic studies in man.
New Engl. J. Med. 282 (1970) 1329.
89. Hollenberg, N.K.; H.S. Solomon; D.F. Adams; H.L. Abrams;
J.P. Merrill:
Renal vascular responses to angiotensin and
norepinephrine in normal man. Effect of sodium
intake.
Circ. Res. 31 (1972) 750-757.
90. Hollenberg, N.K.; G.H. Williams; B. Burger;
I. Ishikawa; D.F. Adams:
Blockade and stimulation of renal, adrenal and
vascular angiotensin II receptors with 1-Sar,
8-Ala angiotensin II in normal man.
J. clin. Invest. 57 (1976) 39.
91. Hsu, C.H.; T.W. Kurtz; J. Rosenzweig; J.M. Weller:
Renal hemodynamics in HgCl_2 -induced acute renal
failure.
Nephron 18 (1967) 1326.
92. Hsu, C.H.; T.W. Kurtz; T.W. Waldinger:
Cardiac output and renal blood flow in glycerol-
induced acute renal failure in the rat.
Circulation Res. 40 (1977) 178.
93. Hsu, C.H.; H.G. Preu; W.P. Argy; G.E. Schreiner:
Prolonged tubular malfunction following acute
oliguric renal failure.
Nephron 13 (1974) 342.
94. Husain, K.; W.M. Manger; T.W. Roch; R.M. Weiss;
J. Birkner; S. Dufton; S. Hart; A.G. Franz:
Plasma vasopressin (VP) in rats: effect of
stressful stimuli
Clin. Res. 23 (1975) 573 A.
95. Iaina, A.; S. Solomon; H.E. Eliahou:
Reduction in severity of acute renal failure in rats
by beta-adrenergic blockade.
Lancet 2 (1975) 157.
96. Imbs, J.L.; A. Parrenin; E. Desaulles; J. Schwartz:
Beta blockers and renin secretion in anesthetized
dogs.
Europ. J. clin. Invest. 4 (1974) 324.

97. Imbs, J.L.; M.Schmidt; J.Schwartz:
Effect of dopamine on renin secretion in the
anesthetized dog.
Europ.J.of Pharmacol. 33 (1975) 151.
98. Ishikawa, J.; N.K. Hollenberg:
Pharmacologic interruption of the renin angiotensin
system in myohemoglobinuric acute renal failure.
Kidney Intern. 10 (1976) Suppl. S-183.
99. Itskovitz, H.D.; J.C. McGiff:
Hormonal regulation of the renal circulation.
Circulation Res. Suppl. I to Vol. XXXIV, XXXV (1974) 65.
100. Jakschik, B.A.; G.R. Marshall; J.L. Kourik;
P. Needleman:
Profile of circulating vasoactive substances in
hemorrhagic shock and their pharmacologic manipulation.
J.clin. Invest. 54 (1974) 842.
101. Janda, A.:
Dopamin zur Therapie der akuten postoperativen Nieren-
insuffizienz.
Prakt. Anästh. 11 (1976) 33
102. Johnson, J.A.; J.O. Davis; B. Braverman, R.W. Gotshall;
T.E. Lohmeier; J.L. Davis; G.E. Tempel:
Evidence for an intrarenal beta receptor in control
of renin release.
Am.J. Physiol. 230 (1976) 410.
103. Kaloyanides, G.J.; R.D. Bastron; G.F. DiBona:
Effect of ureteral clamping and increased renal
arterial pressure on renin release.
Amer.J. Physiol. 225 (1973) 95.
104. Katz, A.I.; M.D. Lindheimer:
Actions of hormones on the kidney.
Ann. Rev. Physiol. 39 (1977) 97.
105. Kirschenbaum, M.A.; N. White; J.A. Stein; T.F. Ferris:
Redistribution of renal cortical blood flow during
inhibition of prostaglandin synthesis.
Amer.J. Physiol. 227 (1974) 801.
106. Klein, H.; J. Greven:
Renale Wirkung von Dopamin, Saralasin und Furosemid bei
experimentellem akuten Nierenversagen der Ratte.
XI. Symposium der Gesell. f. Nephrologie München
1976 (Ref. 48).

107. Klein, H.; J. Greven:
Die Wirkung von Saralasin bei experimentellem
akutem Nierenversagen.
Therapiewoche 26 (1976) 7542.
108. Klein, H.; J. Greven:
Renale Wirkung von Dopamin und Furosemid im
Frühstadium des Glycerin-induzierten akuten
Nierenversagens (ANV).
XII. Symposium dtsh. Gesell. Nephrologie Bonn 1977.
Referat 37; Urban & Schwarzenberg Mü./Wien/
Baltimore.
109. Klein, L.A.; B. Liberman; M. Laks; C.R. Kleeman:
Interrelated effects of antidiuretic hormone and
adrenergic drugs on water metabolism.
Am.J.Physiol. 221 (1971) 1657-65.
110. Kleinman, J.G.; J.S. McNeil; J.H. Schwartz; R.J.
Hamburger; W. Flamenbaum:
Effect of dihydrothreitol on mercuric chloride- and
uranyl nitrate-induced acute renal failure in
the rat.
Kidney intern. 12 (1977) 115.
111. Knox, F.G.; C. Ott; J.L. Cuche; J. Gasser; J. Haas:
Autoregulation of single nephron filtration rate
in the presence and the absence of flow to the
macula densa.
Circulation Res. 34 (1974) 836.
112. Kokot, F.; J. Kuska:
Plasma Renin Activity in acute renal insufficiency.
Nephron 6 (1969) 115.
113. Kurokawa, K.; S.G. Massry:
Interaction between catecholamines and vasopressin
on renal medullary cyclic AMP of rat.
Am.J.Physiol. 225(1973) 825-829.
114. Kurtz, T.W.; R.M. Maletz; Ch.H. Hsu:
Renal cortical blood flow in glycerol-induced
acute renal failure in the rat.
Circ.Res. 38 (1976) 30.
115. Kurtzman, N.A.; S. Boongareon:
Physiology of antidiuretic hormone and the
interrelationship between the hormone and the
kidney.
Nephron 15 (1975) 167.

116. Kurtzman, N.A.; P.W. Rogers; S.Boonjarern;
J.A. Arruda:
Effect of infusion of pharmacologic amounts
of vasopressin on renal electrolyte excretion.
Am.J.Physiol. 228 (1975) 890.
117. Lange, H.; D.Seybold; W.Dölle:
Harnkonzentrierung nach ANV (ADH-Refraktärität ?)
Klin.Wschr. 48 (1970) 1041.
118. Langbehn, A.F.; J.Kitzing; H.P. Richter v.Arnauld;
G.Priester; K.-W. Westerman:
Zur Beeinflussung der peripheren Strombahn über die
Alpha- und Beta-Rezeptoren am Menschen.
Herz/Kreislauf 6 (1974) 51.
119. Lee, J.B.; A.A. Attallah:
Renal prostaglandins.
Nephron 15 (1975) 350.
120. Leeven, F.H.; A.P. Shapiro:
Effect of intermittend electric shock on plasma
renin activity in rats.
Proc.Soc.exp.biol.med. 146 (1974) 534.
121. Levinsky, N.G.; E.A. Alexander:
Acute renal failure.
In: The Kidney. Hsg. B.M.Brenner, F.C.Rector.
W.B. Samders Comp. Philadelphia, London, Toronto 1976.
122. Lockett, M.F.; D.L. Stuart; R.Wadley; A.R.Gross;
H.H. Siddiqui:
Some effects of dihydroergocristine and of
phentolamine mesylate on renal function in rats.
J.Pharm.Pharmac. 21 (1969) 648.
123. Lum, G.M.; G.A.Aisenbrey; M.J.Dunn; T.Berl;
R.W.Schrier; K.M. McDonald:
In vivo effect of indomethacin to potentiate the
renal medullary cyclic AMP response to vasopressin.
J.clin.Invest. 59 (1977) 8.
124. Lyrdal, F.; T.Olin; Ch.Sieseth:
Late effects on the kidney on selective infusion
of adrenalin into the renal artery.
Scand.J.Urol.Nephrol. 8 (1974) 213.

125. Lyrdal, F.; T.Olin:
Renal blood flow and function in the rabbit
after surgical trauma.
II. The role of constriction in the main
renal artery and activation of the alpha-
adrenergic receptors.
Scand.J.Urol.Nephrol. 9 (1975) 142.
126. Mancina, G.; J.C.Romero; J.T. Shepard:
Continuous inhibition of renin release in dog
by vagally innervated receptors in the cardio-
pulmonary region.
Circ.Res. 36 (1975) 529.
127. Mason, J.; K.Thurau:
The physiological mechanism, responsible for the
adjustment of renal function during acute renal
failure.
Proc. 6th int.Congr.Nephrol.Florence 1975/ 572.
S.Karger, Basel 1976.
128. Mason, J.:
Tubulo-glomerular feedback in the early stages of
experimental acute renal failure.
Kidney intern. 10 (1970) Suppl. S-106.
129. Matthews, P.G.; T.O. Morgan; C.I.Johnston:
The renin-angiotensin system in acute renal
failure in rats.
Clin.Sci.and Mol.Med. 47 (1974) 79.
130. Mauk, R.H.; R.V.Patak; S.Z.Fadem; M.D.Lifschitz;
J.H.Stein:
Effect of prostaglandin E administration in a
nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute
renal failure.
Kidney intern. 12 (1977) 122.
131. McDonald, K.M.; S.Taher; G.Aisenbrey; A. deTorrente;
R.W.Schrier:
Effect on angiotensin II and an angiotensin II
inhibitor on renin secretion in the dog.
Am.J.Physiol. 228 (1975) 1562-1567.
132. McDonald, F.D.; G.Thiel; D.R. Wilson; G.F.DiBona;
D.F. Oken:
The prevention of acute renal failure in the rat
by long term saline loading. A possible role of
the renin angiotensin axis.
Proc. of clin.Soc.f.exp.Biol. and Med. 131(1969)610.

133. McGiff, J.C.; K.Crowshaw; N.A.Terragno; K.U.Malik;
A.J.Lonigro:
Differential effect of noradrenaline and renal
nerve stimulation on vascular resistance in
the dog kidney and the release of a prostaglandin
E-like substance.
Clin.Science 42 (1972) 223.
134. McNay, J.L.; L.I.Goldberg:
Hemodynamic effects of dopamine in the dog
before and after alpha adrenergic blockade.
Circ.Res. Suppl. I XVIII /XIX (1966) I-110.
135. McNeill, J.R.:
Intestinal vasoconstriction following diuretic-
induced volume depletion: Role of angiotensin
and vasopressin.
Can.J.physiol.pharmacol. 52 (1974) 829.
136. McNeill, J.R.; R.D. Stark; C.V. Greenway:
Intestinal vasoconstriction after hemorrhage:
role of vasopressin and angiotensin.
Amer.J.of Physiol. 219 (1970) 1342.
137. Mendelsohn, F.A.O.:
Direct evidence for local formation of angio-
tensin II in kidney.
Proc. 6th Intern.Congr.Nephrol.Florence 1975.
Karger Verlag Basel 1976.
138. Menzic, J.W.; A.M. Michelakis; H.Yoshida:
Sympathetic nervous system and renin release
from submaxillary glands and kidneys.
Amer.J.of Physiol. 277 (1974) 1281.
139. Mimran, A.; L.Guiof; N.K-Hollenberg;
The role of angiotensin in the cardiovascular
and renal response to salt restriction.
Kidney intern. 5 (1974) 348.
140. Morton, J.J.; A.F.Lever; I.McA. Ledingham;
M.A.Tehrani; B.Stuart; A.Reyes; G.McGarrity:
Angiotensin I, Angiotensin II and arginine vaso-
pressin in experimental haemorrhagic shock.
Acta Endocrinologica Suppl. 199 (1975) 404.
141. Moskowitz, P.S.; M.Korobkin; O.N. Rambo:
Diuresis and improved renal hemodynamics produced
by prostaglandin E in the dog with norepinephrine
induced acute renal failure.

142. Mostbeck, A.; H.Partsch; L.Peschl:
Der Einfluß von Dopamin auf die regionale Blut-
volumina in Leber, Abdomen, Thorax und Extremitäten.
Wiener Klin.Wschr. 89 (1977) 512.
143. Mostbeck, A.; L.Peschl; J.Schüller; A.Neumayr:
Simultane Untersuchung von Funktionsparametern
der Leber und Niere unter dem Einfluß von Dopamin.
Wiener Klin.Wschr. 87 (1975) 639.
144. Mózes, T.; K.Daál; M.Rola:
The effect of Pindolol on mercury-induced acute
renal failure in rats.
Proc.of II.Europ.Colloq.on renal physiol.
balatonfüred 1977.
- 144a. Munck, O.; J.Ladefoged; F.Pedersen:
Distribution of blood flow in the kidney in acute
renal failure.
In Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens
Herausg. U.Gessler;K.Schröder;H.Weidinger.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971.
145. Myers, B.D.; W.M. Deen; B.Brenner:
Effects of norepinephrine and angiotensin II on the
determinants of glomerula ultrafiltration and proximal
tubule fluid reabsorption in the rat.
Circ.Res. 37 (1975) 101-10
146. Nadjmabadi, M.H.; R.Purschke; S.Tarbiat;H.Lennartz;
W.Bircks:
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von
Dopamin bzw. Orciprenalin auf Herz- und Nierenfunktion
nach kardialen Eingriffen.
Thoraxchirurgie 23 (1975) 552.
147. Needleman, P.; J.R.Douglas; B.Jakschick; P.B.Stoecklein;
E.M. Johnson:
Release of renal prostaglandine by catecholamines:
relationship to renal endocrine function.
J.pharmacol.exper.Therap. 188 (1974) 453.
148. Needleman, P.; G.R.Marshall; E.M.Johnson:
Determinants and modification of adrenergic and
vascular in the kidney.
Am.J.Phsiol. 227 (1974) 665.
149. Ochoa, E.; S.Finkielman; A.Agrest:
Angiotensin blood levels during the evolution of
acute renal failure.
Clin.Science 38 (1970) 225
150. Oken, D.E.:
Nosologie considerations in the nomenclature of
acute renal failure.
Nephron 8 (1971) 505.

151. Oken,D.E.:
Role of prostaglandins in the pathogenesis
of acute renal failure.
Lancet 1 (1975) 1319.
152. Oken,D.E.:
Local mechanism in the pathogenesis of acute
renal failure.
Kidney intern. 10 (1976) Suppl.S-94.
153. Oken,D.E.; G.F.DiBona; F.D.McDonald:
Micropuncture studies of the recovery phase of
myohemoglobinuric acute renal failure in the rat.
J.clin.Invest. 49 (1970) 730.
154. Oken,D.E.; S.C.Cotes; W.Flamenbaum; J.D.Powell-
Jackson; A.F. Lever:
Active and passive immunization to angiotensin
in experimental acute renal failure.
Kidney inter. 7 (1975) 12.
155. Oken,D.E.; C.W. Mende; J.Taraba; W.Flamenbaum:
Resistance to acute renal failure afforded by prior
renal failure. examination of the role of renal
renin content.
Nephron 15 (1975) 131.
156. Olsen,St.:
Renal histopathology in various forms of acute
anuria in man.
Kidney intern. 10 (1976) Suppl. S-2
157. Oster,P.; H.Bauknecht; E.Hackenthal:
Active and passive immunization against angiotensin II
in the rat and rabbit.
Evidence for a normal regulation of the renin-
angiotensin system.
Circ.Res. 37 (1975) 607.
158. Ott,C.E.; J.A. Haas; J.L. Cuche; F.G. Knox:
Effect of increased peritubule protein concentration
on proximal tubule reabsorption in the presence an
absense of extracellular volume expansion.
J.clin.Invest. 53 (1975) 612.

159. Papanicolaou, N.; P.Callard; J.Bariety;
P.Milliez:
The effect of indomethacin and prostaglandin
(PGE₂) on renal failure due to glycerol in
saline loaded rats.
Clin.Sci.Mol.med. 49 (1975) 507.
160. Passo,S.S.; T.A. Assaykeen; A.Goldfien;W.F.Ganong:
Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents
on the increase in renin secretion produced by
stimulation of the medulla oblongata in dogs.
Neuroendocrinology 7 (1971) 97-104.
161. Paton,A.M.; A.F. Lever; N.W.J.Oliver; A.Medina;
J.D. Briggs; J.J. Morton; J.J.Brown; J.I.S.
Robertson; R.Fraser; M.Tree; H.Gavras:
Plasma angiotensin II, renin, renin-substrate and
aldosterone concentration in acute renal failure in man.
Clin.Nephrology 31 (1975) 18.
162. Pawlik,W.; A.P. Shepherd; E.D.Jacobson:
Effects of vasoactive agents on intestinal oxygen
consumption and blood flow in dogs.
J.clin.Invest. 56 (1975) 484.
163. Peters-Haefeli, L.:
Renal cortical renin activity and renin secretion
at rest and in response to hemorrhage.
Amer.J.Physiol. 221 (1971) 1331.
164. Peters-Haefeli,L.:
The mechanism of the augmentation of the pressor
response to angiotensinamide and to adrenaline by
 β -adrenoceptor blocking agents in the rat.
Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology
300 (1977) 107
165. Pettinger, W.A.:
Pharmacological alteration of renin release in the
unanesthetized rat.
Circul. XLV /XLVI (1972) Suppl. II-203 Abstract.
166. Pettinger,W.A.; W.B.Campell; K.Keeton:
Adrenergic compound of renin release induced by
vasodilating antihypertensive drugs in the rat.
Circ.Res. 33 (1973) 82-86.

167. Pichler, M.; G. Kleinberger; R. Kotzaurek;
H. Pall; S. Szeless:
Erfahrungen mit Dopamin beim akuten Nierenversagen.
Wiener klin. Wschr. 88 (1976) 72.
168. Popper, H. E.; H. Mayer:
Zur Kreatininbestimmung im Blut.
Biochem. Z. 291 (1937) 354.
169. Powell-Jackson, D. D.; A. F. Lever; R. F. Macadam;
J. I. S. Robertson; J. J. Brown; J. MacGregor;
D. M. Titterton; M. A. Waite:
Protection against acute renal failure in rats
by passive immunisation against angiotensin II.
Lancet 1 (1972) 774.
170. Preuss, H. G.; A. Tourkantonis; H. Hsueh; P. S. Shim;
P. Barzyk; F. Tio; G. E. Schreiner:
Early events in various forms of experimental
acute tubular necrosis in rats.
Lab. Invest. 32 (1975) 286.
171. Ramdohr, B.; G. Biamino; R. Schröder:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von
Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen:
Muskeldurchblutung, Nierendurchblutung, Nieren-
funktion.
Klin. Wschr. 50 (1972) 149.
172. Ramdohr, B.; K. P. Schüren; G. Biamino; R. Schröder:
Der Einfluß von Dopamin auf Hämodynamik und Nieren-
funktion bei der schweren Herzinsuffizienz des
Menschen.
Klin. Wschr. 51 (1973) 549.
173. Rauh, W.; P. Oster; R. Dietz; F. Gross:
The renin-angiotensin system in acute renal failure
of rats.
Clin. sci. mol. med. 48 (1975) 467.
174. Regoli, D.; U. Regoli; E. Gysling:
Pressor effect of beta blocking agents in rats.
Can. J. of Physiol. and Pharmacol. 50 (1972) 207.
175. Reid, I. A.; R. W. Schrier; L. E. Early:
An effect of extrarenal beta adrenergic
stimulation on the release of renin.
J. clin. Invest. 51 (1972) 1861.

176. Rentsch, H.P.; G.Ayer; M.Valloton; W.Ziegler;
B.Truniger:
Effects of angiotensin II and noradrenaline on
intrarenal haemodynamics in the rat.
Europ.J.clin.Invest. 6 (1976) 457.
177. Reubi, F.C.; Ch. Vorburger:
Renal hemodynamics and physiopathology of acute
renal failure after shock in man.
Proc. 6th.int.Congr.Nephrol. Florence 1975.
S.Karger Verlag Basel 1976.
178. Reubi, F.C.; C.Vorburger; J.Tuckman:
Renal distribution volumes of indocyanine green
(⁵¹Cr)EDTA and ²⁴Na in Man during acute renal
failure after shock.
Implications for the pathogenesis of anuria.
J.clin.Invest. 52 (1973) 223.
179. Richardson, D.; A.Stella; G.Leonetti; A.Bartorelli;
A. Zanchetti:
Mechanisms of renal release of renin by electrical
stimulation of the brainstem in the cat.
Circ.Research XXXIV (1974) 425.
180. Rojo-Ortega, J.M.; P.Y.Hatt; J.Genest:
The juxtaglomerula apparatus in mercury intoxication
in rats. Light and electron microscopic studies.
Lab.clin.Invest. 30 (1974) 396.
181. Romero, J.C.; C.L. Dunlap; C.G.Strong:
The effect of Indomethacin and other anti-
inflammatory drugs on the renin-angiotensin system.
J.clin.Invest. 58 (1976) 282.
182. Ruiz-Guinazu, A.; J.B. Coelho; R.A.Paz:
Methemoglobin-induced acute renal failure in
the rat.
Nephron 4 (1965) 257-275.
183. Rumpf, K.W.; S.Frenzel; H.D. Lowitz; F.Scheler:
The effect of indomethacin on plasma renin
activity in man.

184. Russell, S.B.:
The mechanism of action of mercuric chloride
on the isolated perfused rat kidney.
Europ.J.clin.Invest. 5 (1975) 319.
185. Ryan, R.; J.S.McNeil; W.Flamenbaum; R.Nagle:
Uranyl nitrate induced acute renal failure in
the rat: Effect of varying doses and saline
loading.
PSEEM 143 (1973) 289.
186. Sandoz, P.; A.Grandchamp; B.Truniger:
Intrarenal haemodynamics in rats during
haemorrhagic hypotension.
Europ.J.clin.Invest. 4 (1974) 229-234.
187. Satoh, S.; B.G. Zimmerman:
Effect of (Sar¹, Ala⁸) angiotensin II on renal
vascular resistance.
Am.J.Physiol. 229 (1975) 640.
188. Schmid, P.G.; F.M. Abboud; M.G. Wendling;
E.S. Ramberg; A.L. Mark; D.D. Helstad; J.W.Eckstein:
Regional vascular effects of vasopressin: plasma
levels and circulatory responses.
Amer.J.Physiol. 227 (1974) 998.
189. Schnermann, J.:
Physiology of the juxtaglomerula apparatus.
Symp.: Der juxtaglomeruläre Apparat. Berchtesgaden
1975. Herausg.: U.Gessler. Dustri-Verlag München-
Deisenhofen 1977
190. Schnermann, J.; D.Z. Levine:
Tubular control of glomerular filtration rate
in single nephrons.
Can.J.Physiol. and Pharmacol. 53 (1975) 325.
191. Schnermann, J.; F.S.Wright; J.M.Davis; W.v.Stackelberg;
G.Grill:
Regulation of superficial nephron filtration rate
by tubulo-glomerular feedback.
Pflügers Arch. 318 (1970) 147.
192. Schönborn, H.; W.Prellwitz; H.P. Schuster; K.J.
Johannes:
Untersuchungen zur Beeinflussung von Hämodynamik,
Mikrozirkulation und Nierenfunktion durch Dopamin
bei Schlafmittelvergiftungen.
Klin.Wschr. 54 (1976) 549.

193. Schrier, R.W.:
Effects of adrenergic nervous system and catecholamins on systemic and renal hemodynamics, sodium and water excretion and renin secretion.
Kidney Intern. VI (1974) 291.
194. Schrier, R.W.; T.Berl; J.A. Harbottle; K.M.McDonald:
Catecholamins and renal water excretion.
Nephron 15 (1975) 186.
195. Schrier, R.W.; L.E. Early:
Effects of hematocrit on renal hemodynamics and sodium excretion in hydropenic and volume-expanded dogs.
J.clin.Invest. 49(1970) 1656.
196. Schrier, R.W.; J.A. Reid; T.Berl; L.E. Early:
Parasympathetic pathways, renin secretion and vasopressin release.
Clin.Science mol.med. 48 (1975) 83.
197. Schröder, K.; U.Gessler:
Glomeruläre Filtration bei experimenteller Anurie. Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens. Herausg. U.Gessler, K.Schröder, H.Weidinger. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971.
198. Seybold, D.; U.Gessler:
Dopamin beim akuten Nierenversagen. Aktuelle Probleme der Intensivbehandlung. INA 12 (1978) G.Thieme Verlag Stuttgart.
199. Seybold, D.; H.Lange; W.Dölle:
Harnkonzentrierung nach akutem Nierenversagen. Verh.dtsch.Gesll.inn.Med. 76 (1970) 697.
200. Seybold, D.; H.Lange:
Direkte Kalorimetrie bei akutem Nierenversagen zur Bestimmung der metabolischen Wasserbildung. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 80(1974) 800.
201. Seybold, D.; K.Bauereiß:
Ätiologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 6 (1977) 86.
202. Seybold, D.; K.Bauereiß:
Möglichkeiten der Erkennung und Therapie des akuten Nierenversagens bei Intoxikationen. Notfallmedizin 3 (1977) 263.

203. Siegel, N.J.; S.K. Gunstream; R.L. Handler;
M.Kashgarian:
Renal function and cortical blood flow during
the recovery phase of acute renal failure.
Kidney intern. 12 (1977) 199.
204. Sill, V.; S.Siemssen; E.Kowalzik:
Mikrozirkulation während Beta-Sympathikolyse
und Hypoxie.
Basic Research in Cardiology 69 (1973) 309.
205. Solez, K.; J.Altman; H.Y.Rienhoff; A.R. Riela;
R.P. Finer; R.H. Heptinstall:
Early angiographic and renal blood flow changes
after HgCl₂ or glycerol administration.
Kidney intern. 106 (1976) S-153.
206. Solomon, H.S.; N.K. Hollenberg:
Catecholamine release: mechanism of mercury-
induced vascular smooth muscle contraction.
Am.J.Physiol. 299 (1975) 8.
207. Starke, K.:
Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System
und dem vegetativen Nervensystem.
Klin.Wschr. 50 (1972) 1069.
208. Stein, J.H.; J.Gottschalk; R.W. Osgood; T.F.Ferris:
Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute
renal failure.
Kidney int. 8 (1975) 21.
209. Steinhausen, M.; W.Böttcher; N.Parekh; P.Müller:
Multiple injuries in acute renal failure as observed
in the ischemic rat kidney.
In: Der juxtaglomeruläre Apparat. Symposium
Berchtesgaden. Herausgeber: U.Gessler.
Dustri-Verlag München-Deisenhofen.
210. Steinhausen, M.; G.M.Eisenbach; V.Helmstädter:
Concentration of Lissamine green in proximal tubules
of antidiuretic and mercury poisoned rats and the
permeability of these tubules.
Pflügers Arch. 311 (1969) 1.
211. Strandhoy, J.W.; J.H. Ludens; H.E. Williamson:
Renal hemodynamic and natriuretic effects of
furosemide and hydrochlorothiazide in dogs with
reduced renal blood flow.
J.Pharmacol.exp.therapeut. 184(1973) 688.

212. Strandhoy, J.W.; E.G. Schneider; L. Willis;
F.G. Knox:
Intrarenal effects of phenoxybenzamine on sodium
reabsorption.
J. Lab. Clin. Med. 83 (1974) 263.
213. Sudo, M.; N. Honda; A. Hishida; M. Nagase:
Renal hemodynamics in uranyl acetate- induced
acute renal failure of rabbits.
Kidney intern. 11 (1977) 35.
214. Suzuki, T.; F.K. Mostofi:
Electron microscopic studies of acute tubular
necrosis. Early changes in the glomeruli of rat
kidney after subcutaneous injection of glycerin.
Lab. Invest. 23 (1970) 8.
215. Suzuki, T.; F.K. Mostofi:
Electron microscopic studies of acute tubular
necrosis. Early changes in lower tubula of rat kidneys
after subcutaneous injection of glycerin.
Lab. Invest. 23 (1970) 15.
216. Taher, M.S.; L.G. McLain; K.M. McDonald; R.W. Schrier:
Effect of beta adrenergic blockade on renin
response to renal nerve stimulation.
J. clin. Invest. 57 (1976) 459.
217. Tanigawa, H.; S.L. Dua; T.A. Assayken:
Effect of renal and adrenal denervation on the
renin response to slow haemorrhage in dogs.
Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 1 (1974) 325.
218. Tanner, G.A.; M. Steinhausen:
Tubular obstruction in ischemia ARF in the rat.
Kidney intern. 10 Suppl 10 (1976) 65.
219. Tarnow, J.; J.B. Brückner; H.J. Eberlein; D. Patzke;
A. Reinecke; P. Schmicke:
Experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung
der Hämodynamik in tiefer Halothannarkose durch
Dopamin, Glucagon, Effortil, Noradrenalin und
Dextran.
"Der Anästhesist" 22 (1973) 8.
220. Teny, J.; M. Nemeth; V. Czimmer; A. Jonas:
The effects of alpha and beta receptor's blocking
agents on the renin release induced by bleeding.
Endokrinologie 62 (1973) 394.

221. Thiel, G.; F. Brunner; P. Wunderlich; M. Hugerrenin;
B. Bienko; J. Torhorst; L. Peters-Haeferli;
E. J. Kircherts; G. Peters:
Protection of rat kidneys against $HgCl_2$ -induced
acute renal failure by induction of high urin
flow without renin suppression.
Kidney intern. 10 (1976) Suppl. S-191.
222. Thiel, G.; F. D. McDonald; D. E. Oken:
Micropuncture studies of the basis for protection
of renin depleted rats from glycerol induced acute
renal failure.
Nephron 7 (1970) 67.
223. Thiel, G.; D. R. Wilson; M. L. Acre; D. E. Oken:
Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure
in the rat.
Nephron 4 (1967) 276.
224. Thureau, K.:
Aspects in renal physiology.
Klin. Wschr. 50 (1972) 221.
225. Thureau, K.; H. Dählheim; A. Grüner; J. Mason, P. Granger:
Activation of renin in the single juxtaglomerular
apparatus by sodium chloride in the tubular fluid
at the macula densa.
Circ. Res. Suppl. II to Vol. XXXIV and XXXV (1972) II 182.
226. Thureau, K.; J. W. Boylan:
Acute renal succes. The unexpected logic of oliguria
in acute renal failure.
Amer. J. Med. 61 (1976) 308.
227. Thureau, K.; J. Schnermann:
Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen
als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat
(Mikropunktionsversuche).
Klin. Wschr. 43 (1965) 410.
228. Torhorst, J.; G. Thiel; F. P. Brunner; U. Schmidt;
L. Peters-Haeferli; G. Peters:
Morphologie verschiedener experimenteller Modelle des
akuten Nierenversagens bei der Ratte.
Symposion: Morphologie und Funktion des juxtaglomeru-
lären Apparates 1975.
Herausg.: U. Gessler; Dusteri-Verlag Mü.-Deisenhofen 1978.

229. Torres,V.E.; C.G.Strong; J.C.Romero;D.M.Wilson:
Changes in plasma renin substrate, plasma and renal
renin and plasma-osmolality during glycerol-induced
acute renal failure in rabbits.
Mayo Clin.Proc. 50 (1975) 111.
230. Torres,V.E.; C.G.Strong; J.C.Romero;D.M.Wilson:
Indomethacin enhancement of glycerol-induced acute
renal failure in rabbits.
Kidney intern. 7 (1975) 170.
231. Truniger,B.; S.M. Rosen; A.Grandchamp; H.Strebel;
H.R. Kriek:
Redistribution of renal blood flow in hemorrhagic
hypotension. Role of renal nerve and circulating
catecholamines.
Europ.J.clin.Invest. 1 (1971) 277-280.
232. Vandongen,R.:
Direct intrarenal action of catecholamines on renin
secretion.
Clin.experim.Pharmacol.Physiol. Suppl.II (1975) 103.
233. Vandongen,R.; W.St. Pearl; G.W. Boyd;
Adrenergic stimulation of renin secretion in the
isolated perfused rat kidney.
Circ.Res. XXXII (1973) 290.
234. Vandongen,R.; W.S. Peart:
The inhibition of renin secretion by alpha-adrenergic
stimulation in the isolated rat kidney.
Clin.Sci.mol.Med. 47 (1974) 471-479.
235. Venkatachalam,M.A.; H.G. Rennke; D.J.Sandstrom:
The vascular basis for acute renal failure in the rat.
Circ.Res. 38 (1976) 267.
236. Vlachoyannis,J.; G.Weismüller; W.Schoeppe:
Effects of dopamine on kidney function and on the
adenyl cyclase phosphodiesterase system in man.
Europ.J.clin.Invest. 6 (1976)131.
237. Wardle,E.N.:
Studies during saline infusion of the effects of
intravascular coagulation on rabbit kidney function.
J.Lab.Clin.Med. 84 (1974) 525.
238. Walter,E.:
Biomathematik für Mediziner.
B.G. Teubner, Stuttgart

239. Weber, P.C.; E. Held; E. Uhlich; J. Eigler:
Reaction constants of renin in juxtaglomerular
apparatus and plasma renin activity after renal
ischemia and hemorrh.
Kidney intern. 7 (1975) 331.
240. Weber, M.A.; G.S. Stokes; J.M. Gain:
Comparison of the effects on renin-release of
beta adrenergic antagonists with differing
properties.
J.clin.Invest. 54 (1974) 1413.
241. Weichert, G.; E. Schulz:
Über die Einwirkung kontinuierlicher intravenöser
Infusionen von homologem Hämoglobin auf die Nieren-
funktion des Hundes.
Nieren- u. Hochdruckkrankheiten 4 (1974) 175.
242. Weinberger, M.H.; W. Aoi; D.P. Henry:
Direct effect of beta-adrenergic stimulation on
renin release by the rat kidney slice in vitro.
Circ.Res. 37 (1975) 318-24.
243. Wilson, D.R.; G. Thiel; M.L. Acre; D.E. Oken:
Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure
in the rat.
III. Micropuncture study of the effects of mannitol
and isotonic saline on individual nephron function.
Nephron 4 (1967) 337.
244. Wilson, D.R.; G. Thiel; M.L. Acre; D.E. Oken:
The role of the concentration mechanism in the
development of acute renal failure: Micropuncture
studies in diabetes insipidus rats.
Nephron 6 (1969) 128.
245. Winer, N.; D.S. Chokshi; W.G. Walkenhorst:
Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines and
adrenergic receptor antagonists on renin secretion.
Circ.Res. XXIX (1971) 239.
246. Witte, M.H.; F.A. Short; W. Hollander:
Massive polyuria and natruresis following relief of
urinary tract obstruction.
Amer.J.Med. (1964) 320.
247. Zambraski, E.J.; G.F. DiBona; G.J. Kaloyanides:
Specificity of neural effect on renal tubular sodium
reabsorption.
Proc. of the Soc. for experim. Biology and Med. 151 (1976) 543.

248. Zschiedrich, H.; K.G. Hofbauer; E. Hackenthal;
G.D. Baron; F. Gross:
Intrarenal formation of angiotensin II in the rat:
interference by saralasin and SQ 20881.
Clin. Science and Molecular Med. 48 (1975) 37.
249. Zusman, R.M.; T. Spector; B.V. Caldwell; L. Speroff;
G. Schneider; P.J. Mulrow:
The effect of chronic sodium loading and sodium
restriction on plasma prostaglandin A, E and F
concentrations in normal humans.
J. clin. Invest. 52 (1973) 1093.

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. U. Gessler verdanke ich die Anregung, mich experimentell mit Problemen des akuten Nierenversagens zu befassen und ich verdanke ihm die Möglichkeit, diese Arbeiten im Institut für Nephrologie Nürnberg durchzuführen. Er hat den Fortgang der Arbeit großzügig unterstützt und stand jederzeit mit wertvollem Rat und Hilfe zur Seite.

Herrn Dr.med. K. Bauereiß danke ich für die Mitarbeit bei den Untersuchungen und für seine ständige Bereitschaft zur freundschaftlichen und kritischen Diskussion.

Frau Barbara Knechtel hat als MTA die Laborbestimmungen durchgeführt mit großer Gewissenhaftigkeit und Übersicht.

Herrn Martin Kailas danke ich für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft beim Schreiben dieser Arbeit.

Ich danke auch allen Mitarbeitern der 4.Medizinischen Klinik des Klinikums Nürnberg für ihre Anteilnahme und Unterstützung, die nicht zuletzt die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichte.

Lebenslauf

Ich, Detlef Seybold, wurde am 24.09.1939 in Berlin als Sohn des Wohlfahrtspflegers Erich Seybold und seiner Ehefrau Agnes, geb. Mensing, geboren. Nach dem Tod meines Vaters 1940 übersiedelte unsere Familie nach Leipzig. Nach Abschluß der Einheitsgrundschule besuchte ich den altsprachigen Zweig der Thomas-Oberschule zu Leipzig. Das Abitur legte ich 1957 ab und siedelte im August des gleichen Jahres in die Bundesrepublik Deutschland über.

Das Medizinstudium begann ich 1958 an der Universität Göttingen und wechselte nach dem Vorphysikum an die Universität Heidelberg und setzte mein Studium nach der ärztlichen Vorprüfung an der Universität München fort. Das ärztliche Staatsexamen legte ich 1964 ab. 1966 heiratete ich Dr. Gisela Hübel. Wir haben zwei Kinder.

Von 1964 - 1966 war ich Medizinalassistent in der Hannoverschen Kinderheilanstalt, am Krankenhaus Siloah in Hannover, im Evangelischen Krankenhaus Betestha in Hamburg-Bergedorf und an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn. Im Jahre 1966 promovierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Von 1966 - 1974 war ich wissenschaftlicher Assistent der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn. Zwischenzeitlich war ich zur Röntgen-Ausbildung ein Jahr (1967) am Strahlen-

Institut der Universität Marburg/Lehn tätig.

Seit 1974 bin ich Oberarzt an der 4. Medizinischen Klinik
des Klinikums Nürnberg.

